

4135987

507

ALBRECHT VON GRAEFES

ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

W. LÖHLEIN
BLOMBERG/LIPPE

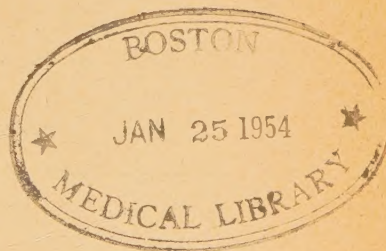
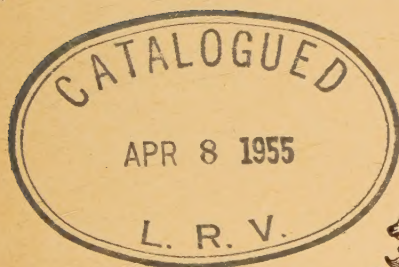
H. K. MÜLLER
BONN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

154. BAND. 4. HEFT

MIT 39 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 4. DEZEMBER 1953)



SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

J. F. BERGMANN · MÜNCHEN

1953

Begründet 1858 von *Albrecht v. Graefe, F. Bolt, F. C. Donders*. Herausgegeben von *F. Arlt, H. Sattler, E. Fuchs, A. Wagenmann, B. Löhlein, E. Hertel* u. a. Bd. 1—3, I Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung ab Bd. 3, II—110 (1937), herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweig-ger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a., Wiesbaden und München, Bergmann.

Das „Archiv für Augenheilkunde“, begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Bd. 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde“, davon Bd. 1—3, I Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung ab Bd. 3, II—110 (1937), herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweig-ger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a., Wiesbaden und München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie“ (seit 1938) vereinigt mit „Archiv für Augenheilkunde“) erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Bei-trägen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an
Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-
Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerlässlich sind.

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
 Fernsprecher 2440
 Berlin W 35, Reichpietschufer 20
 Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
 Fernsprecher 4 0535

154. Band

Inhaltsverzeichnis.

4. Heft

Seite

SAMUELS, B.: Melanosis oculi und sektorenförmige Melanose mit Melanosarkom der Chorioidea. Mit 6 Textabbildungen	361
GROSSE, H., Melanom und Melanosis conjunctivae. Mit 4 Textabbildungen	368
POLEFF, L., Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Trachom-forschung	381
BERGER, L., Die Fusion höhendistanter und gedrehter Doppelbilder. Mit 5 Textabbildungen	389
JAEGER, W., Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea. (Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Hornhautstoffwechsels.) II. Mitteilung. Die Bedeutung dehydrierender Fermentsysteme für die Pathologie der Cornea. Mit 7 Textabbildungen	401
JAEGER, W., Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea. (Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Hornhautstoffwechsels.) III. Mitteilung. Einwirkung therapeutisch am Auge verwendeter Medika-mente auf die dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea. Mit 17 Text-abbildungen	431

Merkblatt

1. Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden ab sofort erbeten an Herrn

Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg
Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik

2. Herausgeber und Verlag bitten die Autoren, bei der Abfassung ihrer Manuskripte folgende die **Literatur** betreffende Punkte besonders zu beachten. Literaturhinweise sind nicht durch Anmerkungen unter dem Text, sondern **in** diesem mit dem Namen des Verfassers anzuführen. Am Schluß des Beitrages sind die angeführten Veröffentlichungen in einem Literaturverzeichnis, **alphabetisch nach Verfassernamen** geordnet, zusammenzustellen, wobei Zeitschriftenaufsätze mit dem vollen Titel der Arbeit, Angabe der Zeitschrift, Bandzahl (bitte unterstreichen), Seitenzahl und in Klammern gesetzter Jahreszahl anzuführen sind:

z. B.: Weigelin, E., u. H. Löhlein: Blutdruckmessungen an den episkleralen Gefäßen des Auges bei kreislaufgesunden Personen. Graefes Arch. 153, 202 (1952).

Die Zeitschriftentitel sind unmißverständlich wiederzugeben, damit sie unsere Setzer fehlerfrei nach den international üblichen Abkürzungen (Periodica medica, Periodica chimica) setzen können.

Buchzitate sind mit Titel, Auflage, Verlagsort, Verlag und Jahreszahl zu versehen:

z. B.: Frey, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1950.

Grundsätzlich ist eine Numerierung des alphabetisch geordneten Literaturverzeichnisses nicht vorgesehen. Lediglich wenn mehrere Arbeiten eines Autors zitiert werden, sind die Arbeiten im Literaturverzeichnis nach ihren Erscheinungsjahren zeitlich anzuordnen und durch in Klammern gesetzte Ziffern zu numerieren. Im Text ist hinter den betreffenden Autorennamen entweder diese Nummer oder die Jahreszahl anzuführen.

Eine Abweichung von dieser Grundregel, nämlich die Anführung nach Zahlen statt nach Namen, erscheint nur angebracht, wenn viele Literaturhinweise zu einer Textstelle erforderlich sind. In diesen Fällen besteht folgende Möglichkeit:

Alphabetische Anordnung nach Autorennamen und darüber hinaus fortlaufende Numerierung im Literaturverzeichnis.

Im Text: Nennung der Autorennamen mit den betreffenden Literaturziffern oder einfache Nummernhinweise.

Hoppe-Seyler/Thierfelder

Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse

Für Ärzte, Biologen und Chemiker. Zehnte Auflage. Herausgegeben von Professor Dr. Dr. **K. Lang**, Direktor des Physiologisch-Chemischen Instituts der Universität Mainz, und Professor Dr. **E. Lehnartz**, Direktor des Physiologisch-Chemischen Instituts der Universität Münster i. W., unter Mitarbeit von Privatdozent Dr. Günther Siebert, Mainz. In fünf Bänden.

Erster Band:

Allgemeine Untersuchungsmethoden 1. Teil

Bearbeitet von F. Ender, W. Esselborn, B. Flaschenträger, E. Hellman, L. Kofler †, G. Kortüm, M. Kortüm-Seiler, H. Lieb, H. M. Rauen, A. Rittmann, G. Schmid, W. Schöniger, W. Stamm, E. Wiedemann. Mit 502 Abbildungen. XII, 762 Seiten. 1953. Moleskin DM 185.—
Bei Subskription auf das Gesamtwerk Moleskin DM 148.—

Inhaltsübersicht: **Untersuchung von Krystallen mit dem Polarisationsmikroskop.** Von A. Rittmann, Alexandria, und B. Flaschenträger, Alexandria. — **Mikromethodik.** Von H. Lieb, Graz, und W. Schöniger, Graz. — **Elektrophorese.** Von E. Wiedemann, Basel. — **Die Ultrazentrifuge.** Von E. Hellman, Uppsala/Schweden. — **Chromatographie.** Von H. M. Rauen, Frankfurt/M. — **Die Gegenstromverteilung.** Von H. M. Rauen, Frankfurt/M., und W. Stamm, Frankfurt/M. — **Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische.** Von L. Kofler †, Innsbruck. — **Absorption und Emission von Strahlung.** Von G. Kortüm und M. Kortüm-Seiler, Tübingen. — **Nephelometrie.** Von G. Kortüm und M. Kortüm-Seiler, Tübingen. — **Refraktometrie und Interferometrie.** Von G. Kortüm und M. Kortüm-Seiler, Tübingen. — **Polarimetrie.** Von G. Kortüm und M. Kortüm-Seiler, Tübingen. — **Elektrische Leitfähigkeit.** Von G. Schmid, Köln. — **Wasserstoffionenkonzentration.** Von F. Ender, Heidelberg. — **Colorimetrische Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration.** Von W. Esselborn, Darmstadt. — **Redoxpotentiale.** Von F. Ender, Heidelberg. — Namen- und Sachverzeichnis.

Fünfter Band:

Untersuchung der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen

Bearbeitet von F. Bruns, H. D. Cremer, W. Diemair, C. Dittmar, J. Führ, W. Geinitz, K. Gemeinhardt †, K. Hinsberg, G. Schmid. Mit 44 Abbildungen. IX, 938 Seiten. 1953. Moleskin DM 168.—
Bei Subskription auf das Gesamtwerk Moleskin DM 134.40

Aus den Besprechungen: ... Der Band bringt das gesamte, bisher erarbeitete analytische Zahlenmaterial, und zwar unter dem Gesichtspunkt der Zusammensetzung der Organe und Körperflüssigkeiten. Es wird gewissermaßen die „chemische Histologie“ der verschiedenen Organe des menschlichen und tierischen Körpers gegeben. Es ist dies eine für viele biologische Fragestellungen, wie auch für die Bedürfnisse und Interessen des Arztes besonders brauchbare Anordnung, die die Abhandlung der Stoffe nach der chemischen Systematik, die im 3. und 4. Band erfolgen soll, auf das glücklichste ergänzt ... Viele Angaben findet man übersichtlich angeordnet auf den über 370 Tabellen, die über den Band verteilt sind. Ein besonderer Vorteil des Werkes ist die sorgfältige Belegung vor allem aller Zahlenwerte und Literaturangaben. Dementsprechend umfaßt allein das Autorenregister 54 Seiten. ... Der Hoppe-Seyler/Thierfelder ist damit wieder zum unentbehrlichen Hilfsmittel nicht nur des physiologischen Chemikers, sondern jedes chemisch arbeitenden und chemisch interessierten Arztes, wie jedes biologisch interessierten Chemikers geworden.

„Ärztliche Wochenschrift“

... Das Werk bietet jedem so viel und ist so anregend und interessant daß es nur wärmstens empfohlen werden kann. Besonderen Wert — das sei zum Abschluß noch gesagt — gewinnt das Buch noch durch seine durchwegs ausgezeichnete Literaturangabe, die so reichlich ist, daß sie dem Leser das gesamte in- und ausländische Schrifttum zur Verfügung stellt. Das Werk ist, zumindest im deutschen Schrifttum, einzigartig.

„Deutsches Archiv für klinische Medizin“

Band II—IV in Vorbereitung.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Heute können wir darüber sprechen . . .

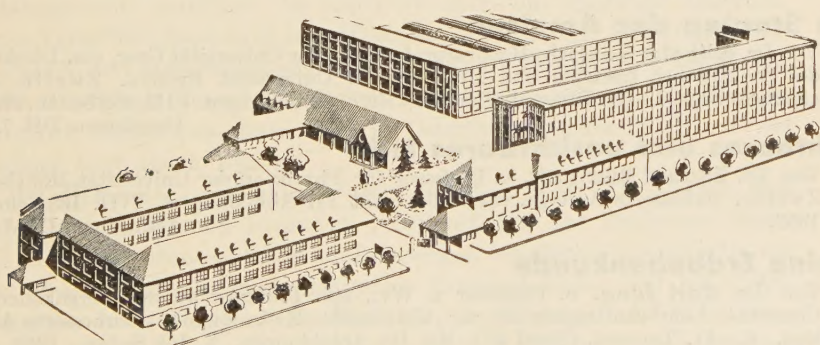


Am 17. November 1846 begann in Jena der Universitätsmechaniker Carl Zeiss in seiner Handwerksstätte gleichen Namens Linsen zu schleifen und Mikroskope zu bauen. Er erkannte bald die Grenzen, die der handwerklichen Fertigung der damaligen Zeit gesetzt waren, und suchte nach einem Weg, wie er das Präzedenz durch exakte Vorausberechnung der Linsensysteme ersetzen könne. Diese Bemühungen führten ihn mit dem jungen Ernst Abbe zusammen. Dr. Ernst Abbe, Privatdozent der math. Physik, Freund und schließlich „Compagnon“ von Meister Zeiss, brachte Technik und Wissenschaft auf dem Gebiete der Optik zu einem „geordneten Zusammenwirken“. Aus der Handwerksstätte wurde ein Betrieb, der die besten Mikroskope der Welt baute. 1889, nach dem Tode von Carl Zeiss, enteignete sich Abbe seines Vermögens, gründete eine Stiftung mit dem Namen seines Freundes und machte sie zur alleinigen Inhaberin der Firma Carl Zeiss. Gleichbedeutend durch wissenschaftliche, technische und sozialpolitische Leistung wurde diese Firma ein Weltunternehmen, ein Weltname, der den Ruf deutscher Qualitätsarbeit von Jena aus um den Erdball trug — bis 1945.

Ende Juni 1945 übergaben amerikanische Streitkräfte Mitteldeutschland dem russischen Oberkommando. Wenige Tage vor der Übergabe transportierten US-Militärkolonnen 82 der führenden Wissenschaftler, Konstrukteure, Ingenieure und Organisatoren der Firma Carl Zeiss von Thüringen nach Württemberg. Diese für den Ruf deutscher Feinmechanik und Optik überragend wichtige Gruppe ist in bitterer Zeit nicht untergegangen. Sie schloß sich zu einer Schicksals- und Leistungsgemeinschaft zusammen, die über eine nahezu tödliche Krise hinweg der Firma Carl Zeiss das Leben erhielt. Heute ist der Tag gekommen, darüber zu sprechen. Die im Sommer 1945 mit dieser Gruppe nach Württemberg verbrachte Leitung des Unternehmens setzte als erstes alles daran, trotz Exil und täglicher Not die 82 „Evakuierten“ zusammenzuhalten. Diese Gruppe von Experten war und ist das Gehirn der Firma Carl Zeiss. Ohne diesen Kopf konnte auf weite Sicht die Firma nicht wieder werden, was sie einst war, und der Kopf konnte ohne Körper nicht leben; sein Körper, ein Betrieb, sollte in Oberkochen/Württemberg entstehen. Zum andern war seit dem Einmarsch der Russen in Jena mit dem Verlust der dort gelegenen Stiftungsbetriebe zu rechnen. Es war deshalb ein Gebot der Stunde, vorausschauend Maßnahmen zu treffen, die es auch im schlimmsten aller Fälle ermöglichen konnten, die Verluste soweit als irgend möglich auszugleichen. So kam es am 1. August 1946 zur Gründung der Opton GmbH. in Oberkochen mit damals 200 Arbeitern und Angestellten. Nach zwei Jahren, am Ende der Papiermarkzeit, waren es knapp 1000. Da kam die Nachricht über die entschädigungslose Zwangsentziehung der Stiftungsfirmen in Jena und ihre Umwandlung in „Volkseigene Betriebe“. Die Stiftung, ihre wissenschaftliche, technische und soziale Zukunft erschienen tödlich bedroht. Wieder mußte die

Leitung weittragende Entschlüsse fassen, und sie faßte sie: Die ZEISS-OPTON GmbH. — so hieß sie seit dem 10. März 1947 — sollte in drei Jahren weitere 2000 Menschen einstellen. Sie sollte anstelle der in Jena verlorengegangenen Firma CARL ZEISS das neue optische Stammunternehmen der Stiftung werden. Das bedeutete: Erwerb neuer Grundstücke, Bau neuer Gebäude und ihre Ausstattung mit Maschinen, Vorrichtungen, Werkzeugen und Rohstoffen. Es bedeutete Anlernen der vielen neuen Mitarbeiter sowie verstärkte Forschung und Entwicklung in den Labors, Rechen- und Konstruktionsbüros, damit der stark vergrößerte Betrieb mit den modernsten Fertigungsmethoden arbeiten und die besten optischen Gläser und Geräte herstellen konnte. Alles das kostete Geld, es kostete viele Millionen. Das warf schwerwiegende Fragen der Finanzierung auf, aber auch sie konnten trotz der unermeßlichen Vermögensverluste schließlich gelöst werden.

Dieser von Tausenden geleistete, in seinen Ergebnissen allen sichtbare Aufbau war verschwiegen von einer anderen Arbeit begleitet, nicht minder entscheidend, um die gesteckten Ziele zu erreichen: Die rechtliche Sicherung und die Reorganisation der Stiftung als des Fundamentes aller ihrer Unternehmen. Schritt um Schritt gelang es auch hier, Hindernis auf Hindernis zu überwinden. Seit dem 23. Februar 1949 haben die CARL-ZEISS-STIFTUNG und seit dem 15. Januar 1951 ihre über hundert Jahre alte Firma CARL ZEISS ihren Rechtssitz in Heidenheim an der Brenz. Das verlorene Haus ist auf neuem Grunde wieder gebaut. — Und nun können wir sagen: Die Zeiss-Opton GmbH. hat ihre vorübergehende Aufgabe erfüllt, eine Reservestellung zu sein, um Leistung und Tradition des Namens ZEISS in einer Sturmzeit zu bewahren. Zeiss-Opton geht auf in der größeren Firma CARL ZEISS. Vergangenheit und Gegenwart reichen sich so die Hände, um eine neue Zukunft zu gestalten. Das Werk in Oberkochen, abgetrotzt einem widerstrebenden Schicksal, ist Stiftungsbetrieb geworden und trägt von jetzt ab einen großen, einen verpflichtenden Namen in die Zukunft: den Namen CARL ZEISS.



CARL ZEISS · Oberkochen/Württ.

Zweigniederlassungen: Berlin-Friedenau, Rheinstr. 45 · Frankfurt/Main, Friedenstr. 11
Hamburg 1, Ballindamm 12/13 · Köln 1, Kaiser-Wilhelm-Ring 20
München 2, Maillingerstr. 52/II · Stuttgart-W, Silberburgstr. 147

Verständliche Wissenschaft

Aus dem Leben der Bienen

Von Dr. **Karl v. Frisch**, Professor der Zoologie und Direktor des Zoologischen Instituts an der Universität München. Fünfte, neubearbeitete und ergänzte Auflage. 21.—26. Tausend. (Band 1). Mit 101 Abbildungen, davon 2 farbig. VII, 159 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Die Lehre von der Vererbung

Von Professor Dr. **Richard Goldschmidt**, Zoologisches Institut der University of California, Berkeley, Cal. (USA). Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage. (Band 2). Mit 48 Abbildungen. VIII, 212 Seiten. 1952. Ganzleinen DM 7.80

Wetter und Wetterentwicklung

Von **Heinrich Ficker**, o. Professor für Meteorologie und Geophysik an der Universität Wien. Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage. (Band 15). Mit 42 Abbildungen und 11 Karten. VII, 140 Seiten. 1952. Ganzleinen DM 7.80

Schlaf und Traum

Von Prof. Dr. **Hans Winterstein**, Istanbul. Zweite, verbesserte Auflage. 6. bis 11. Tausend. (Band 18). Mit 25 Abbildungen. VII, 135 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Die Welt der Sinne

Eine gemeinverständliche Einführung in die Sinnesphysiologie. Von **W. v. Buddenbrock**, o. ö. Professor der Zoologie an der Universität Mainz. Zweite, neubearbeitete Auflage. 6.—11. Tausend. (Band 19). Mit 55 Abbildungen. VIII, 147 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Baum und Wald

Von **Ludwig Jost**, weil. o. Professor an der Universität Heidelberg. Zweite, durchgesehene Auflage besorgt von **Fritz Overbeck**, o. Professor an der Universität Kiel. (Band 29). Mit 71 Abbildungen. VIII, 148 Seiten. 1952. Ganzleinen DM 7.80

Hormone

Von **Hermann Giersberg**, o. ö. Professor der Zoologie an der Universität Frankfurt a. M. Dritte, verbesserte Auflage. 11.—16. Tausend. (Band 32). Mit 46 Abbildungen. VII, 158 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Die Staaten der Ameisen

Von Dr. **Wilhelm Goetsch**, Honorarprofessor an der Universität Graz, em. Direktor des Zoologischen Instituts und Museums der Universität Breslau. Zweite, ergänzte Auflage. 6.—11. Tausend. (Band 33). Mit 85 Abbildungen. VIII, 152 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Sichtbares und unsichtbares Licht

Von Dr. **Eduard Rüchardt**, o. Professor für Physik an der Universität München. Zweite, verbesserte Auflage. (Band 35). Mit 137 Abbildungen. VIII, 168 Seiten. 1952. Ganzleinen DM 7.80

Kleine Erdbebenkunde

Von Dr. **Karl Jung**, o. Professor z. Wv., apl. Professor an der Bergakademie Clausthal, Lehrbeauftragter an der Universität Kiel. Zweite, verbesserte Auflage. 6.—11. Tausend. (Band 37). Mit 101 Abbildungen. V, 158 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Ebbe und Flut des Meeres, der Atmosphäre und der Erd feste

Von Univ.-Professor Dr. **Albert Defant**, Innsbruck. 1.—6. Tausend. (Band 49). Mit 64 Abbildungen. VII, 119 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 7.80

Aus der New York Eye and Ear Infirmary, New York.

Melanosis oculi und sektorenförmige Melanose mit Melanosarkom der Chorioidea.

Von

BERNARD SAMUELS.

Mit 6 Textabbildungen.

Besonders starke Pigmentierung der Uvea, Sklera, Bindehaut und manchmal auch der Papille und der Hornhaut wurde von HIRSCHBERG (1883) als Melanosis oculi bezeichnet. Gewöhnlich ist diese Melanosis einseitig, nur in 11 Fällen wurde sie beiderseitig gefunden (TALKO 1886, PAGET 1887, BOURQUIN 1902, CHAILLOUS 1904, GUTMAN 1908, KESTENBAUM 1915, BOURQUIN 1917, GENIS 1929, VAN DUYSE 1931, FRANÇOIS 1934). Die Iris ist dabei dunkelbraun, manchmal wie Leder chagriniert, manchmal mit Wärzchen besetzt. Die Iris kann so schwarz erscheinen, daß man die Pupille kaum sieht (TALKO 1869) oder daß man meint, eine Aniridie vor sich zu haben.

Der Fundus erscheint bei diesen melanotischen Augen braunrot oder blaurot, schiefergrau, ähnlich wie bei einem Neger, manchmal mit verschiedenen Flecken versehen. Der Fundus kann auch normal gefärbt sein. Naevoide Pigmentierung der Netzhaut, die allerdings überhaupt sehr selten ist, wurde in einem melanotischen Auge bis jetzt anscheinend noch nicht beobachtet.

Es kommen auch isolierte Pigmentierungen einzelner Augenteile vor, z. B. der Bindehaut, der Sklera, Iris oder Chorioidea. Manchmal ist die Melanosis oculi hereditär. So beschreibt SATO ein 18jähriges Mädchen, deren Vater und Base auch eine Melanosis oculi hatten. SATO fand unter 33 Fällen von Hemimelanosis faciei 25 Fälle von Melanosis oculi. Die große Häufigkeit dieser halbseitigen Gesichtspigmentierung hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß in Ostasien pigmentierte Naevi viel häufiger sind als in Europa.

Bei Melanosis oculi kommt öfter Glaukom vor. Ein solcher Fall wurde von W. BROWN DOHERTY veröffentlicht. Ein 29jähriger Neger war vor 7 Monaten erblindet und deswegen enucleiert worden. Da ich von diesem Fall ein depigmentiertes Präparat habe, will ich 2 Abbildungen davon bringen. Die Iris ist so von Pigment erfüllt, daß man von den Geweben kaum etwas sehen kann (Abb. 1). Im depigmentierten Schnitt sieht man den Sphincter recht schwächlich ausgebildet und in einzelne Bündel zerteilt. Die Zellen, die die Iris erfüllen, sind sehr groß, rundlich und haben in der Mitte zumeist einen runden Kern (Abb. 2).

Die Zellgrenzen erscheinen doppelbrechend, die leeren Stellen entsprechen Orten, wo ein Kern der dicken Zellen nicht getroffen wurde. Die Chorioidea ist am hinteren Augenpol viel dicker als am Äquator. Am depigmentierten Schnitt sieht man die Chorioidea erfüllt von *Chromatophoren*, die dicht aneinandergedrängt, parallel gelagert sind; diese haben kurze Kerne mit stumpfen Enden. Die Art der Zellen am depigmentierten Schnitt zeigt, daß hier keine Tumorbildung vorlag.

Viel häufiger aber als Glaukom tritt in melanotischen Augen ein Melanosarkom, manchmal ein extrabulbares Sarkom auf. Der erste Fall dieser Kombination wurde von HULKE (1860) beschrieben. Die Häufigkeit dieses Auftretens ist aber noch nicht festgestellt. DOHERTY meinte,

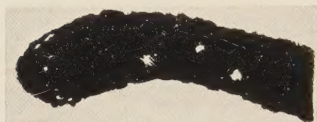


Abb. 1. Melanotische Iris bei einem Neger.

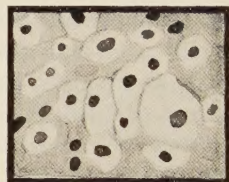


Abb. 2. Depigmentierter Schnitt einer melanotischen Iris bei einem Neger.

es käme in 29% der Fälle von Melanosis oculi vor. REESE hält aber eine Zahl von 25% für zu hoch. SAMUELS und A. FUCHS nennen 20% als Zahl des Vorkommens, meinen aber, daß viel mehr Fälle einer Kombination von Melanosis mit Melanosarkom veröffentlicht worden seien, als von Melanosis oculi allein. Sicher ist, daß E. FUCHS 281 Fälle von Melanosarkom der Uvea beschrieben hat, von denen nur drei in einem melanotischen Auge aufgetreten waren. Nach der Zusammenstellung in der schönen Monographie über Melanosis oculi von FRANÇOIS (1934) zeigten bis dahin von 97 Fällen von Melanosis der Uvea nur 9 Fälle ein Melanosarkom. BRONS, der anscheinend den letzten, das ist den 13. Fall dieser Kombination beschrieben hat, hat 10 Fälle von Melanosis untersucht und nur einer von diesen hätte ein Melanosarkom bekommen. Der Fall von CARLBERG war sicher nicht der 10., sondern mindestens der 12. Die jüngsten Patienten mit Melanosis und Melanosarkom waren ein 13 und 14 Jahre altes Kind (DUKE-ELDER). Das frühzeitige Auftreten der Sarkome und ihre Häufigkeit zeigt, wie melanotische Augen zur Tumorbildung neigen.

Außer diesen in toto stark pigmentierten Augen gibt es auch noch umschriebene Pigmentierungen des Auges. Naevi der Iris und Chorioidea findet man klinisch und histologisch nicht so selten. Naevi des Ciliarkörpers sind viel seltener. ERNST FUCHS hat ausdrücklich einen Zusammenhang zwischen Naevus, der jetzt besonders in USA. benignes

Melanom¹ genannt wird, und Sarkom abgelehnt. GILBERT und REESE hingegen meinen, daß Sarkome (malignes Melanom) der Uvea nicht so selten aus Naevi entstehen und letzterer findet dies oft durch histologische Untersuchung klargestellt. Ich will mich hier auf diese Frage nicht einlassen, möchte aber betonen, daß ich nie einen Naevus der Iris oder der Aderhaut malign entarten gesehen habe und keine solche Beziehung in den Hunderten von Sarkomen der Uvea fand, die ich histologisch zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Klinisch findet man nicht selten sektorenförmige Pigmentierung der Iris. STREIFF hat 2 Fälle veröffentlicht, wo auf beiden Augen nur eine Hälfte der Iris stark pigmentiert war. In dem einen Fall war beiderseits die obere Hälfte der Iris stärker pigmentiert, in dem anderen Fall, einem 22jährigen Mädchen, waren die beiden temporalen Irishälften und auch die temporalen Hälften der Fundi wesentlich stärker pigmentiert als die nasalen Hälften. Es handelte sich also hier um symmetrische Anomalien, um partielle Melanosis der Uvea, wobei begreiflicherweise die Hyperpigmentierung nicht so stark war, wie man sie sonst bei excessiven Fällen findet.

Eine Kombination von sektorenförmiger Melanosis und Melanosarkom hatte ich Gelegenheit histologisch zu untersuchen².

Eine 58jährige Frau bemerkte seit 3 Wochen ein Schwinden des Sehens des rechten Auges. Es bestand eine grobe, blasige, solid aussehende Abhebung der Netzhaut mit scharfen Grenzen. Bei der Durchleuchtung wurde ein pigmentierter Tumor festgestellt. Beide Irides waren braun, der Sektor von 7½ bis 9 Uhr der rechten Iris aber war wesentlich dunkler pigmentiert als die übrige Iris. Infolge der Netzhautabhebung konnte man einen Unterschied in der Farbe des Fundus nicht wahrnehmen. Das linke Auge war normal.

Histologische Untersuchung. Der Bulbus war vertikal geschnitten worden. Iris und Ciliarkörper sind oben etwas pigmentiert, wie man dies bei brauner Iris zu sehen gewohnt ist. Die untere Uvea ist aber wesentlich stärker pigmentiert; dies kommt besonders am Ciliarkörper und in den äquatorialen und hinteren Teilen der Chorioidea zum Ausdruck. Dies kann man schon makroskopisch feststellen (Abb. 3). Oben sind die Bündel des Ciliarmuskels leicht zu erkennen (Abb. 4), unten sieht man nur Pigment. Während an der Ora serrata oben die Gefäße der Uvea leicht zu sehen sind, findet man unten nur ein schwarzes Band. Unten, 12 mm hinter dem Skleralsporn, wird die Chorioidea wesentlich dicker und bleibt so, bis der Fuß des Sarkoms beginnt. Oberhalb des Tumors ist die Chorioidea normal und bleibt es bis zum Ciliarkörper. Wo unten ein Ciliarnerv schief in die Sklera eindringt (Abb. 6), ist er bis zur Mitte der Sklera von mächtig pigmentiertem Gewebe eingehüllt; im weiteren, äußeren Verlauf sind Nerv und Arterie nur von vereinzelt, isolierten Chromatophoren umspinnen. Die inneren Schichten der Sklera zeigen unten sehr starke Pigmenteinlagerungen, die ungefähr ein Drittel der Dicke einnehmen. Oben

¹ Der Name wurde von ERNST FUCHS vorgeschlagen [Graefes Arch. 94, 43 (1917)], er verwendete aber später abwechselnd die Namen Naevus und Melanom. Klinisch verwendete er auch späterhin den Namen Naevus.

² Ich danke Herrn Dr. B. FREAD herzlichst für die freundliche Überlassung des Falles.

sind diese skleralen Pigmenteinlagerungen nur ganz spärlich. Der Höhepunkt der skleralen Pigmentierung ist in der Nähe der Papille, hier reicht die Pigmentierung bis in die äußeren Skleraschichten. Die Episklera zeigt nur sehr wenig Pigment und



Abb. 3. Sektorenförmige Melanose der Uvea mit Melanosarkom.

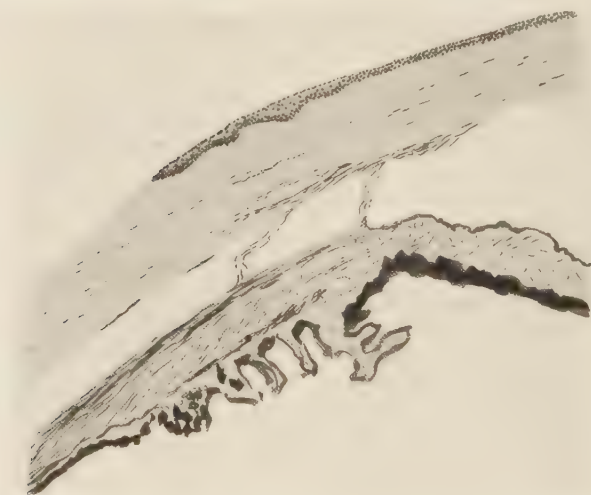


Abb. 4. Oberer Teil der Iris (Detail von Abb. 3).

dies nur unten. In der Nähe des Ansatzes des unteren Rectus ist ein kleines Gefäß von Pigment eingeschleitet.

In der Nähe der Papille, nasal und oberhalb derselben, liegt ein Melanosarkom, dessen Basis bis in die Maculagegend reicht. Die Schnitte treffen den Tumor tangential, so daß die nicht sehr große Basis und der runde Kopf getroffen sind, nicht aber der anscheinend dünne Hals. Das Sarkom ist ziemlich stark bräunlich pigmentiert, während das Pigment der Chorioidea im Schnitt schwarz erscheint. Der Fuß ist stärker pigmentiert als der Kopf, in dem vielfach stark und klumpig pigmentierte Zellen mit viel Protoplasma zu erkennen sind, deren starke Ausläufer

sie wie Chromatophoren erscheinen lassen. Der Tumor besteht aus Spindelzellen, die in der Mehrzahl quer getroffen sind. Die Oberfläche des Kopfes, mit der die verdünnte und atrophische Netzhaut verwachsen ist, ist stärker pigmentiert als das Innere.

Man kann genau erkennen, daß das Tumorgewebe der Basis sich scharf absetzt und in das stark pigmentierte Gewebe der benachbarten Chorioidea nicht übergeht.



Abb. 5. Unterer Teil der Iris, stärker pigmentiert (Detail von Abb. 3).

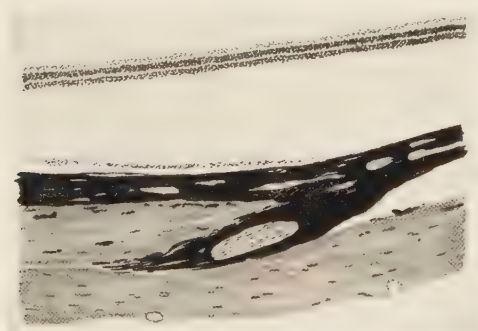


Abb. 6. Eintritt des langen Ciliarnerven in die Sklera, von Pigment begleitet (Detail von Abb. 3).

Ein gefäßreiches Gewebe mit pigmentierten, aber protoplasmaarmen Zellen schiebt sich an die Tumorbasis heran.

Interessant sind die depigmentierten Schnitte; die Zellen der melanotischen Chorioidea sind zum Teil deutlich sichtbar, sie sind dicht aneinander gelagerte Bindegewebszellen mit langen spitzen Kernen. Da die Chorioidea infolge der Formalinfixation sehr dünn ist und zum Teil noch Pigment enthält, kann man die Zellen nicht überall erkennen. Das Pigment des Tumors ist beinahe vollständig entfernt; nur wenig davon ist im Kopf und an einigen Stellen im basalen Teil erhalten. In dem oberen (normalen Teil) der Iris, des Ciliarkörpers und der Chorioidea ist das Pigment so gut wie vollständig geschwunden; nur in unmittelbarer Umgebung der Basis ist dunkles Pigment in 2 kleinen Inseln zwischen den Gefäßen übriggeblieben.

Es ist wesentlich dunkler als das in der Basis zurückgebliebene Pigment. In dem unteren Teil der Chorioidea aber sind stark braune oder schwarze Massen in großer Ausdehnung zurückgeblieben. Sie liegen zum Teil in den äußeren Schichten, zum Teil in den inneren, der Choriocapillaris entsprechend; sie sind auch am Äquator und weiter vorne, trotz der wesentlich geringeren Dicke der Chorioidea, sehr auffallend. Im flachen Teil des Ciliarkörpers ist unten noch reichlich Pigment übriggeblieben, in der Corona ciliaris ist das Pigment entfernt worden, ebenso in der unteren Iris, nur in der vorderen Grenzschicht liegt etwas Pigment in einzelnen Fleckchen, wo Zellanhäufungen vorhanden sind, was wie Naevi der Iris aussieht. Im Pigmentepithel der Iriswurzel ist nur auf beiden Seiten etwas Pigment zurückgeblieben. Es ist diese Stelle normalerweise offenbar besonders stark pigmenthaltig gewesen und hat der Depigmentierung widerstanden.

Die Netzhaut ist überall abgehoben, oben recht flach, unten besteht eine „minimale“ Abhebung nach A. FUCHS (1) und SAMUELS.

Epikrise. Es handelt sich um eine partielle sektorenförmige Melanose der Uvea, die erstens durch die sehr intensive Pigmentierung und zweitens durch eine wesentliche Dickenzunahme im unteren, stärker pigmentierten Anteil der Uvea charakterisiert ist. Diese Melanose betrifft einen schmalen Sektor von 7½ bis 9 Uhr; an der oberen Spitze dieses pigmentierten Aderhautsektors, aber anscheinend nicht von diesem pigmentierten Teil ausgehend, liegt ein Melanosarkom, das wesentlich weniger pigmentiert ist als die melanotische Chorioidea. Die verschiedene Dicke der Chorioidea ist nicht verursacht durch Fixation oder Härtung. Die Formalinhärtung hat im oberen Teil die Chorioidea sehr dünn gemacht und auch im unteren, verdickten Teil ist die Chorioidea dünner, als sie in einer MÜLLERSchen Lösung oder Zenker-Lösung geworden wäre. Diese vielen Zellen, die dicht aneinandergedrängt mit nur wenig Protoplasma das Gewebe im unteren Teil ausmachen, erklären, daß das Gewebe hier so viel dicker ist als oben (dreifache Dicke). Das Pigment des Tumors ist bei der Depigmentierung viel mehr auflösbar als das der Melanose, wie man aus den sehr beträchtlichen zurückgebliebenen Pigmentresten in letzterer erkennen kann.

Melanotische Augen scheinen, auch wenn nur geringe und sektorenförmige Teile der Uvea Pigmentansammlungen zeigen, zur Bildung von Melanosarkom zu neigen. Man sieht auch in diesem Fall, daß die melanotische Chorioidea nicht der eigentliche Ursprung des Tumorgewebes ist: anscheinend degeneriert nicht das melanotische Gewebe maligne und dieses schickt sich nicht zu abundanter Gewebsproliferation an, sondern der Tumor folgt unabhängig davon mit anderer Pigmentbildung und anderen Zellcharakteren einem gleichgeschalteten Gewebsreiz. Die beschränkte Melanose der Uvea, die gewissermaßen ein großer Naevus war, war also nicht der eigentliche Ursprung des Melanosarkoms.

Das Auge war in verschiedenen Teilen der Uvea verschieden pigmentiert, indem das Stroma an bestimmten Stellen eine vermehrte Anzahl von Chromatophoren und Pigment aufwies. Es gibt aber auch Fälle,

wo verschiedene Teile des Fundus eine verschiedene Färbung haben, aber nicht die dunklere Hälfte, sondern die hellere die abnormale ist. E. FUCHS (2) hat darauf hingewiesen, daß in Augen mit Conus inferior die untere Fundushälfte wesentlich weniger pigmentiert sein kann als die obere. Diese verminderte Pigmentierung beruht zum großen Teil auf dem geringeren Pigmentgehalt des Pigmentepithels.

Eine Verschiedenheit der Funduspigmentierung kann aber auch so sein wie in dem Fall von A. FUCHS (2), wo die temporale Fundushälfte rotbraun war und im vertikalen Meridian der Charakter des Fundus sich plötzlich änderte, indem der Fundus in der nasalen Hälfte getäfelt war. Die Papille war normal. Auch dieser Unterschied der beiden Fundushälften, hier der nasalen und temporalen, war verursacht durch geringeren Pigmentgehalt des Pigmentepithels der nasalen Hälfte, so daß die pigmentierten intravasculären Räume der Chorioidea sichtbar waren.

Diese Fälle von E. und A. FUCHS unterscheiden sich wesentlich von einer halbseitigen Melanose der Uvea; bei dieser hat eine erhebliche Vermehrung des Stromapigmentes den Farbunterschied hervorgerufen, während bei jenen das Pigmentepithel einen verschiedenen Pigmentgehalt aufwies.

Literatur.

CARLBERG: Klin. Mbl. Augenheilk. **105**, 55 (1940). — Acta ophthalm. (Københ.) **18**, 301 (1940). — DOHERTY: Amer. J. Ophthalm. **10**, 1 (1927). — DUKE-ELDER: Text-Book of Ophth., Bd. II, S. 1395. 1937. — FRANÇOIS: Arch. d'Ophthalm. **51**, 689 (1934). — FUCHS, A.: (1) Klin. Mbl. Augenheilk. **95**, 1 (1935); **98**, 606 (1937). — (2) Amer. J. Ophthalm. **31**, 1273 (1948). — FUCHS, ERNST: (1) Graefes Arch. **94**, 43 (1917). — (2) Graefes Arch. **28**, 139 (1882); **93**, 1 (1917). — GILBERT: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie von SCHIECK-BRÜCKNER, Bd. V/3. 1939. — REESE: Tumors of the Eye, S. 226. 1951. — SAMUELS: Arch. of Ophthalm. **42**, 620 (1949). — SAMUELS and A. FUCHS: Clinical Pathology of the Eye, S. 363. 1952. — SATO: Acta Soc. ophthalm. jap. **45**, 539, dtsh. Zusammenfassung **42—43**, 1, 111 (1941). — STREIFF: Klin. Mbl. Augenheilk. **54**, 33 (1915).

Dr. BERNARD SAMUELS, New York/USA., Eye and Ear Infirmary.

Aus dem Pathologischen Institut Dresden-Friedrichstadt
(Direktor: Chefarzt Dr. P. SCHEID).

Melanom und Melanosis conjunctivae.

Von

HANS GROSSE.

Mit 4 Textabbildungen.

1806 sprach LAENNEC erstmalig von „Melanosen“, 1838 CARSWELL erstmalig von „Melanomen“. Die Dermatologie rechnet zu den Pigmentnaevi auch die Naevi spili, welche nur eine Pigmentierung der Epithelzellen ohne subepitheliale Naevuszellformen darstellen, also nur unscharf von den Epheliden und Lentigines abgrenzbar sind. Weiter werden noch die Mongolenflecke und die blauen Naevi zu den Pigmentnaevi gerechnet, welche nur aus Chromatophoren bestehen. Für die eigentlichen Naevuszellnaevi haben viele Untersucher Einteilungsschemata vorgeschlagen, welche aber an der Proteusnatur der Naevuszellen scheiterten.

1848 lehrte SIMON die bindegewebige, 1880 DEMIÉVILLE die endotheliale, 1893 UNNA die epitheliale und 1899 SOLDAN die neuroendotheliale Abstammung der Naevuszellen. Schließlich haben seit FRÉDÉRIC viele Autoren sowohl ektodermale als mesodermale Histogenese für möglich gehalten. Die epitheliale Theorie von UNNA und DURANTE fand die meisten Anhänger, neuerdings ist aber durch die Arbeiten MASSONS und FEYRTERS die neuroendotheliale Herkunft der Naevuszellen in den Brennpunkt des Interesses getreten. Während MASSON, FEYRTER u. v. a. SOLDAN als den Begründer der neuroendothelialen Theorie ansehen, muß betont werden, daß bereits 1898 VENNEMANN das Wesen des Melanoms der Bindehaut und der Haut als „névrome périphérique intra-épithélial“ definiert hat. Als erster also hat VENNEMANN die Melanomzelle von der LANGERHANSschen Zelle abgeleitet. Über die Stellungnahme der Untersucher epibulbärer Melanome gibt Tabelle I Auskunft. Allerdings haben die meisten Beschreiber epibulbärer Pigmenttumoren bewußt auf histogenetische Fragen verzichtet.

Die neueste ophthalmologische Literatur zeigt im Gegensatz zur dermatologischen eine gewisse Reserve und Zurückhaltung gegenüber den neuroendothelialen Theorien (REESE, WOLFF). Die bedeutendste histologische Darstellung epibulbärer Melanome der deutschen Literatur ist noch immer die Arbeit WOLFRUMS aus dem Jahre 1909. WOLFRUM, WÄTZOLD, ZEIDLER u. a. nennen die malignen Melanome Basalzellkrebsse im Sinne von KROMPECHER. SATTLER bezeichnet selbst die Melanosarkome anderer Autoren als Naevocarcinome.

SAUTTER und HAGER beschrieben günstige Beeinflussung maligner Bindehautmelanome durch Acetylcholin und schließen auf Grund der FEYRTERSchen Lehre von den „diffusen endokrinen Organen“, daß Acetylcholin in wachsenden Melanomen vermindert ist. FEYRTER und UNNA fanden in Carcinoiden einen blutdruck erhöhenden, also adrenalinartigen Stoff, SELBERG allerdings einen blutdrucksenkenden Stoff. FRÖHLICH wie BÜCHNER halten die „hellen Zellen“ für Acetylcholinbildner. Die „Appendicopathie“ oder „endokrin-nervöse Enteropathie“ (FEYRTER u. a.) soll mit abnormer Pigmentierung, akromegaloiden Zügen, Diabetes oder Hypoglykämie einhergehen.

Während aber FRÖHLICH wie BÜCHNER die „hellen Zellen“ für neurogene Elemente halten, betont FEYRTER ausdrücklich deren entodermale Herkunft. Dagegen hält FEYRTER die den „hellen Zellen“ entsprechenden Elemente der Epidermis für neurogen: Die Epithelfasermutterzellen FRIEBOES', die Bläschenzellen KROMAYERS die Melanoblasten KREIBICHs, die „cellules claires“ MASSONS seien ein dem Nervengewebe zugehöriges Zellsystem.

DAVIDS schreibt dem Melanin größte Bedeutung für die Entstehung maligner Melanome zu. Das Melanin scheint aus Adrenalin, Tyrosin oder Phenylalanin zu entstehen, es enthält C, H und N im Verhältnis von 6:6:1 (oder 5:5:1). SCHMIDTMANNs elektronenoptische Melaninaufnahmen zeigen nebeneinander eine hexagonale und eisblumenartige Kristallform. FITZPATRIK sieht eine Tyrosinasereaktion im Melanom für malignitätsspezifisch an. Preßsaft aus Melanomen wird mit Adrenalin schwarz, Adrenalin färbt Melanome schwarzbraun (M. B. SCHMIDT).

Der Streit um die epitheliale (WIETING und HAMDI, BLOCH, MIESCHER, v. SZILY u. a.) oder bindegewebige Melaninbildung (EHRMANN, KÖLLIKER, RIEHL, RIBBERT u. a.) geht dem Streit um die Histogenese der Naevuszelle durchaus nicht immer parallel!

BIRCH-HIRSCHFELD erzeugte nach 150 Ultraviolettbestrahlungen Melanome der Kaninchenbindehaut. PILLAT sah vermehrte Pigmentation der Bindehaut bei Vitamin A-Mangel. MARCHESANI und ULLRICH sahen in einem, BIETTI in 2 Fällen Bindehautmelanome nach jahrelanger Adrenalineinträufelung, LÖWENSTEIN nach jahrelanger Applikation von Adrenalin-Cocain. SAUTTER und HAGER erzeugten bei braunen Kaninchen Pigmentgeschwülsten nach subconjunctivaler Adrenalininjektion.

Bei Morbus Addison sahen ASCHER, MEESMANN wie ZIMMERMANN Limbuspigmentation. Maligne epibulbare Melanome sind bei Diabetes von DALLOS, bei Thyreotoxikose von SAUTTER und HAGER, bei Trachom von EGUCHI, nach Granatsplitterverletzung von v. BERGER, nach Verbrennung von WETZEL und von SCHIECK beobachtet worden. Neuere namentlich röntgenologische Arbeiten warnen vor jeder chirurgischen Behandlung der Melanome der Haut, auch vor der Excision während der Gravidität wird gewarnt (GREIFELT). So pessimistisch wie die suspekten Melanome der Haut sind jene der Bindehaut anscheinend aber nicht zu beurteilen.

COHER beschrieb bereits 1813 einen schwarzen Schimmelhengst, der auf alle weißen Nachkommen schwarze Knoten vererbte, auf die übrigen Nachkommen aber nicht. KOSSWIG erzeugte bei Kreuzung dunkler und heller Karpfen in 25% Melanome.

Bereits BOURQUIN hat 60 Fälle angeborener Melanose beschrieben. Von den Melanosen tieferer Hornhautschichten (BOURQUIN, AUGSTEIN, MILLS, ZUR NEDDEN, SZEKELY) sind jene der vorderen Hornhaut wie die der Bindehaut zu trennen. HAUSCHILD fand die Hornhaut der wilden Tiere stärker pigmentiert als die der Haustiere, er unterscheidet den negroiden, mongolischen und europäischen Pigmentierungstyp der Binde- und Hornhaut. Angeborene Melanose ohne Tumor hat PILLAT in der Cornea, DUYSE in der Conjunctiva gesehen.

Bei epibulbären Melanomen sind umschriebene Pigmentierungen der übrigen Bindehaut gar nicht selten beobachtet, aber doch selten histologisch untersucht worden. HOCHHEIM zählt 1901 14 Fälle von Bindehautmelanose bei epibulbären Melanomen auf und beschreibt selbst 2 Hornhautmelanosen.

Man kann 2 Formen der Melanose unterscheiden:

1. Umschriebene Pigmentflecke, welche meist erst mit oder nach dem Melanom entstehen und durch Resorption von Melanin erklärt werden.
2. Mehr diffuse Pigmentierungen, welche meist dem Melanom vorangehen.

Zu der ersten Melanoseform sind wohl die Fälle von ALBRICH, DOBERTY, DALLOS, GREEF, LEBER, LAUBER, WESTHOFF (Bindehaut) und von HOCHHEIM, MENACHO, KRAUPA, LAUBER, DALLOS (Hornhaut) zu rechnen.

Zu der zweiten mehr diffusen Melanoseform sind folgende Fälle zu zählen: ZEIDLER beobachtete eine rezidivierende Melanose mit Metastasierung ohne sichere histologische Malignitätszeichen. CASHELL sah wie LÖHLEIN die maligne Entartung einer Bindehautmelanose nach 5 Jahren.

REESE fand in 7 Fällen 10 Monate bis 12 Jahre vor dem malignen Melanom eine epibulbäre Melanose. Das histologische Zellbild eines durch PHILPS demonstrierten Falles von Melanosis conjunctivae wurde von E. WOLFF für maligne gehalten. Die erste präcanceröse Melanose, welche überhaupt beschrieben wurde, war eine Melanose der Bindehaut (DUBREUILH). BAUER betont, daß den malignen Melanomen häufiger eine erworbene Melanose, seltener angeborene Pigmentnaevi vorausgehen. Diesen Literaturfällen entspricht weitgehend ein eigener Fall diffuser Bindehautmelanose, der nach 4 Jahren zur malignen Entartung führte. Im Einsendungsmaterial des Pathologischen Institutes Dresden-Friedrichstadt (Chefarzt: Dr. P. SCHEID) fanden sich 6 zur Untersuchung geeignete Fälle epibulbärer melanotischer Tumoren.

Für die Überlassung der Fälle 1—3 und 6 bin ich Herrn Chefarzt Dr. KLECKER (Augenklinik Dresden-Friedrichstadt), für die Überlassung des Falles 4 und 5 den Herren Ophthalmologen Dr. BROSCHE, Freiberg, und Dr. RAUH, Mittweida, zu Dank verpflichtet.

Das formalinfixierte Material wurde in Gefrier- und Paraffinschnitten untersucht. Färbemethoden: Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica, Sudan, Nilblausulfat, Berliner Blau-Reaktion, Gömöry, Einschlußfärbung nach FEYRTER u. a.

Über das Material geben die Fälle 1—6 Auskunft. Während die Fälle 1—5 wenig von den in der Literatur beschriebenen Fällen abweichen, erfordert Fall 6 eingehendere Besprechung. Der Fall 2 stellt einen Naevus cysticus dar (ALT, ANSELM, STOEWER, WILD). Der Fall 4 zeigt einen zellreichen Naevus mit starker Pigmentation der etwas polymorphen Naevuszellen und einigen intraepithelialen Naevuszellkomplexen, der

Fall 5 zeigt nebeneinander perivasculäre, sowie mehr diffuse und schließlich naevuszellnesterartige Lagerung seiner meist pigmentarmen Geschwulstzellen.

LUDWIG hat 1902 150 maligne Melanome der Binde- und Hornhaut aufgeführt, von denen 9 die Cornea, 60 den Limbus, 55 die Conjunctiva bulbi, 17 die Conjunctiva palpebrarum und 9 die Plica semilunaris und Carunkel betrafen. Addieren wir die eigenen Fälle zu den von LUDWIG, DEGERING, SCHILLER und SATTLER aufgeführten (unter Abzug der doppelt aufgeführten) und zählen wir weiter die in der Tabelle I aufgeführten Fälle sowie die von CASA, CRISTINI, DALLOS, EGUCHI, GRACINI, V. D. HOEVE, HAYAKOWA, KESTINGER, DOMILEWSKY, LAUBER, KAYSER, MENACHO, OPPENHEIMER, OKUNIRA, POLJAK, PAPOLSKY, PHILPS, NOWOKIRISCHY, ROSENSTEIN und SCHREYER beschriebenen Fälle, so ergeben sich bei annähernd gleicher Verteilung auf beide Geschlechter im 1. und 2. Lebensjahrzent 10, im 3. Dezennium 28, im vierten 27, im fünften 41, im sechsten 49, im siebten 41 und im achten und neunten 33 maligne Melanome der Binde- und Hornhaut. Die relative Altersverteilungskurve der Melanome gibt also annähernd das gleiche Bild wie die der Sarkome oder der Hirntumoren, jedenfalls nicht das typische Bild der Altersverteilungskurve der Carcinome, welche kontinuierlich mit dem Alter ansteigt (ZYLMAHN, FREY u. a.) (Abb. 1).

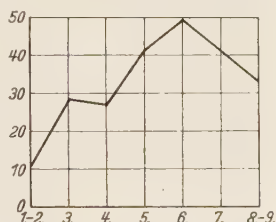


Abb. 1. Altersverteilungskurve von 225 malignen Melanomen der Binde- und Hornhaut.

Tabelle 1. Stellungnahme der Untersucher epibulbärer Melanome zur Histogenese der Naevuszellen.

1. Epitheliale Genese	2. Neuroendotheliale Genese	3. Bindegewebige Genese	4. Endotheliale Genese
PANAS (1894) LEBER (1898) HIRSCH (1900) PINDIKOWSKI (1901) SAEMISCH (1904) WOLFRUM (1909) ALT (1913, 1917) ZIMMERMANN (1919) JENDRALSKI (1921) WÄTZOLD (1924) SATTLER (1926) LÖHLEIN (1928) + ZEIDLER (1934) GRANCINI (1943) BAKKER (1951)	VENNEMANN (1898) LUDWIG (1902) EMANUEL (1908) +, ° DVORAK- THEOBALD (1938) ANDERSEN (1947) +, ° REESE (1947) E. WOLFF (1949) SAUTTER u. HAGER (1951)	WINTERSTEINER (1898) FUCHS (1903) ENSLIN (1905) ° BERGMEISTER (1911)	V. RECKLINGHAUSEN (1882) REIS (1900) FOSTER (1904) PARSON (1905) STOEWER (1912) OBERHOFF (1934) SANTORO (1943)

Die mit + bezeichneten Autoren haben auch noch bindegewebige, die mit ° bezeichneten Autoren auch noch epitheliale Entstehung der Naevuszellen für möglich gehalten.

Die Abb. 2 zeigt das Operationspräparat des Falles 6: Exentrierte Orbita mit Ober- und Unterlid. Die Haut der Lider gefaltet, graugelblich, nur das mediale Drittel des Oberlides blaßrotbraun. Die Bindehaut ist in ganzer Ausdehnung in wechselnder Stärke kaffeebraun verfärbt bei gleichzeitiger Verdickung mit flacher

Faltenbildung, besonders in den temporalen Teilen des Bindehautsackes. Die Hornhaut erscheint leicht getrübt, das Sehloch ist eben sichtbar, rund, eng.

In den basalen Schichten des meist aus 5 Zellagen bestehenden Bindehautepithels (sowohl der Lider wie des Bulbus), finden sich zahlreiche runde bis querovale, zum Teil auch schlauchförmige Hohlräume, in denen stark pigmenthaltige Zellen liegen. Zwar enthalten die gleichförmigen Epithelzellen auch hin und wieder eisen-negatives Pigment, aber jene auffallend polymorphen Zellen im intraepithelialen Hohlraumssystem sind oft so stark melaninhaltig, daß man kaum die Kernform erkennen kann. An anderen umschriebenen Stellen sind jene auffallenden Zellen

wiederum völlig frei von Pigment, aber auch hier heben sich die gleichförmigen Epithelzellen stets deutlich von den intraepithelialen polymorphen (teils dendritischen, teils ovoiden) Geschwulstzellen ab. Die Kerne der letzteren sind dunkler, größer als die Epithelzellen, ihre Form und Größe wechseln deutlich (Abb. 3).



Abb. 2. Operationspräparat Fall 6. Diffuse Melanose der Bindehaut des Bulbus und der Lider.

Meist findet sich ein feinerer oder breiterer Spalt zwischen den Melanom- und Epithelzellen. Doch scheinen einzelne Melanomzellen bei der Epithelmauserung mit in die oberen Zellagen geschoben werden zu sein. Die Abgrenzung des Epithels zum Bindegewebe ist meist ziemlich scharf und deutlich, bei Sil-

berfärbung erscheint die Basalmembran regelrecht. Jedoch finden sich hin und wieder ganz dicht unter dem Epithel Melanomzellnester, denen man subepitheliale Lage zuschreiben möchte. An solchen Stellen erkennt man bei Reticulumfärbung manchmal schmale Lücken in der Basalmembran, hier hängen anscheinend die intraepithelialen und die subepithelialen Melanomzellkomplexe, zusammen, sie werden durch die Basalmembran also oft sanduhrförmig eingeschnürt. Die tieferen Bindegewebsschichten sind auffallend reaktionslos, nirgends finden sich hier Melanomzellen, nur an einzelnen Stellen erkennt man direkt unter dem Bindehautepithel vereinzelte meist chromatophorenartig verzweigte Pigmentzellen.

An einer Stelle schieben sich die Melanomzellnester kontinuierlich über den Limbus hinweg in die intraepithelialen Saftlücken der Cornea (Abb. 4). Hier liegen zahlreiche Melanomzellen und Melanomzellkomplexe in den basalen Schichten des Hornhautepithels, die BOWMANSche Membran ist aber stets frei von Geschwulstzellen.

SCHMIDT sah 8 Jahre nach oberflächlicher Excision eines malignen Bindehautmelanoms einen kontinuierlich durch die Cornea reichenden Melanomzellstreifen, welcher zwar noch im vorderen Teil der Hornhaut, aber doch tief unter dem Epithel im sog. Hornhautparenchym lag. In unserem Falle aber reichen die Melanomzellnester vom Bindehautepithel

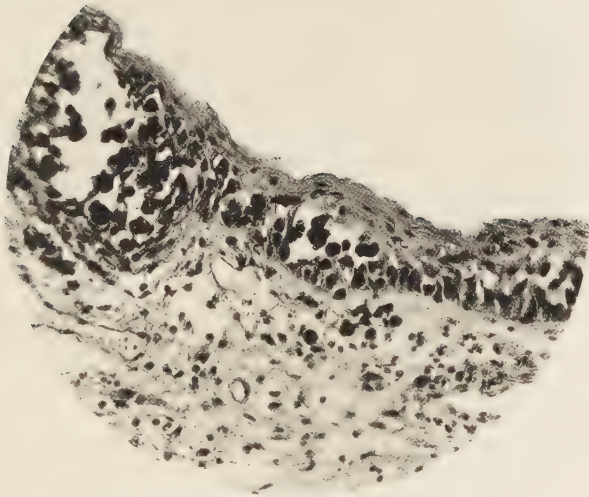


Abb. 3 (Fall 6). Diffuse Melanose der Bindehaut.

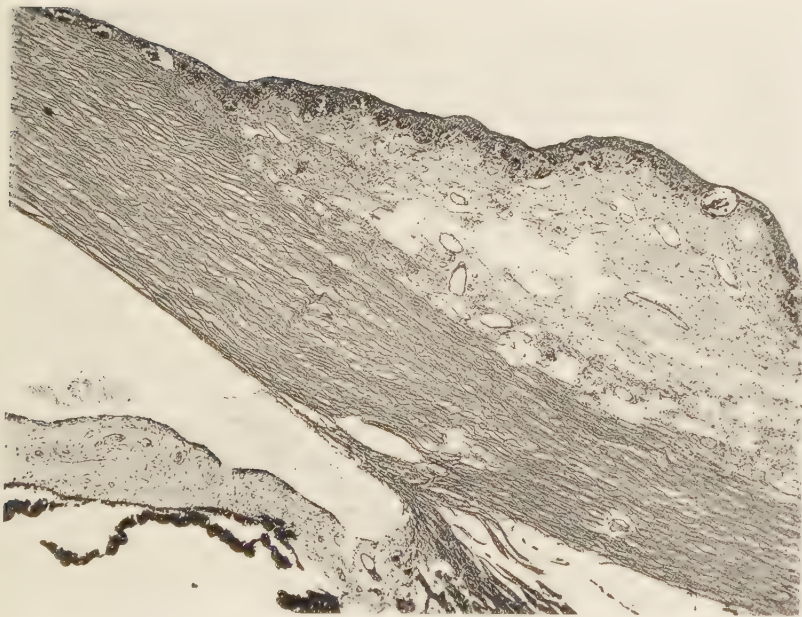


Abb. 4 (Fall 6). Diffuse Melanose auf die Cornea übergreifend.

bis tief ins Hornhautepithel hinein. GRÜTER hat das Saftflückensystem der Cornea mit dem Herpesvirus dargestellt, je nach der Injektionstechnik breitete sich dieses intraepithelial oder parenchymatös aus. So ist wohl zu erklären, daß im Falle SCHMIDTS ein Tumorzellstreifen unter, in unserm Falle über der BOWMANSchen Membran entstanden war, die erste Excision hatte im Falle SCHMIDTS die tiefen Lymphwege eröffnet. HOCHHEIM scheint einen ähnlichen Fall von epithelialer Tumorzellmelanose beobachtet zu haben, allerdings ohne diffuse Bindehautmelanose. MIESCHER hat eingehend die Epidermis am Rande maligner Melanome untersucht. Die Abb. 1 und 10 MIESCHERS zeigen große Ähnlichkeit mit unserer Bindehautmelanose. KREIBICH hat die epithelialen Melanosen mit dem Paget-Carcinom verglichen. STOCK spricht bei einem Abklatschrezidiv der Bindehaut vom Befund des Paget disease. Auch der histologische Befund unserer diffusen Bindehautmelanose kann weitgehend mit dem intraepithelialen Paget-Krebs verglichen werden, der ja nicht nur an der Mamille, sondern (selten) auch an anderen Körperstellen beobachtet worden ist.

AUDRY hat sogar einen pigmentierten Paget-Krebs der Mamille beobachtet. Warum wird aber gerade beim Auge eine präcanceröse Melanose, bezwecklich eine intraepitheliale Ausbreitung von Melanomzellen wesentlich häufiger als in der Epidermis beobachtet?

UNNA fand erst beim 50. untersuchten Naevus die sog. „Abtropfungserscheinungen“ (und später nur bei 50% aller Fälle). Er riet seinen Gegnern (RIBBERT u. a.), keine ruhenden, also keine Leichennaevi zu untersuchen, da darin die „Abtropfungen“ sehr selten seien. WOLFRUM aber fand in allen seinen 10 Fällen mittels lückenloser Schnittserie „Abtropfungen“, WOLFRUM erklärte die Sonderstellung seiner Befunde mit der idealeren Untersuchungsmöglichkeit der Bindehaut. Da auch in unserem Material die sog. „Abtropfungen“ sich nur im ersten Falle (Naevus der Plica semilunaris) nicht nachweisen ließen, möchten wir die in der Bindehaut häufigeren intraepithelialen Naevuszellnester bzw. „Abtropfungen“ mit der in der Conjunctiva sicher stärker als in der Epidermis ausgeprägten Saftströmung erklären. H. VIRCHOW und KOLMER haben ja auch im Corneaepithel mit Flüssigkeit gefüllte Interzellularräumenachgewiesen. Die WOLFRUMsche Naevusdefinition betont die „Pigmentierung des Bindehautepithels“ „Epitheleinsenkungen“ „Schwinden der Protoplasmafaserung“, „Abtropfungen“, „histolytische Fähigkeiten der Naevuszelle“ und „circumscriphte Zellhaufen im Bindegewebe“. Die „histolytischen Fähigkeiten“ der Naevuszelle wurden schon von WÄTZOLD mit Recht bezweifelt. Aber auch „Schwinden der Protoplasmafaserung“ und „Abtropfungen“ sind hypothetische Postulate der UNNASchen Theorie. Ebensogut könnte man die Abtropfung als „Eintropfung“ bezeichnen. Wir müssen also von den Melanomen der Binde-

und Hornhaut die Melanosen unterscheiden, welche wiederum diffus oder circumscrip't sein können und entweder in einer vermehrten Pigmentierung der Epithelzellen oder seltener in einer Paget disease-artigen Melanomzelldurchsetzung des Epithels bestehen. Die Melanome sind durch wechselnd intensiv pigmentierte Naevuszellnester charakterisiert, welche meist dicht unter dem Epithel und auffallend häufig auch im Bindehautepithel liegen. Zwischen den intra- und subepithelialen Naevuszellformationen finden sich schmale Lücken in der Basalmembran, welche (relativ selten) zu „Epithelcinsenkungen“ (soliden wie cystischen) führen können. Die von Voss betonte Gliederung der Naevi in eine obere Naevuszellnesterschicht und zwei tiefere Naevuszellschichten mit strang- und geflechtartiger Lagerung scheint — wohl aus räumlichen Gründen — in der Conjunctiva bulbi sehr selten zu sein, im Bereich der Plica semilunaris und der Carunkel dagegen nicht. Es ist wohl kein Zufall, daß EMANUELS Naevus, welcher anscheinend der einzige epibulbare Naevus bei Neurofibromatose geblieben ist, ein Melanom der Carunkel war. KREIBIG beschreibt naevuszellartige Komplexe bei uvealer Neurofibromatose. BJÖRNEBOE, BERBLINGER, sahen uveale Melanome bei Morbus Recklinghausen, dagegen GASTEIGER in einem und SCHIRMER in 23 Fällen von Neurofibromatose des Auges kein Melanom.

Auch in unseren Fällen finden sich wie in den Abb. 1—5 und 14 der WOLFRUMSchen Arbeit einzelne „helle Zellen“ im Epithel, welche „mehr an der Basis als an der Lichtung gelegen“ die Erscheinung der „Verlagerung in die Tiefe“ zu bieten scheinen (FEYRTER). HUECK hat syncytiale Verbindungen zwischen den LANGERHANSSchen Zellen und den Chromatophoren beschrieben, welche von vielen französischen Autoren (MASSON u. a.) bestätigt wurden. Die BLOCHSche Schule bezweifelt die Identität der mit Goldsalzen dargestellten LANGERHANSSchen und der mit Silbersalzen imprägnierten Dendritenzellen. Andererseits gilt die positive Dopareaktion für die BLOCHSche Schule als beweisend für epitheliale Melaningenese und wohl auch epitheliale Histogenese, obwohl sie in Leukocyten und auch in Chromatophoren (MATSUNAGA) positiv sein kann. FEYRTER beweist mit „erythro- bzw. rhodiochromer“ Tönung das Vorkommen von Lipoiden und Lipoproteiden in Zellen und Fasern, während PISCHINGER diese Einschlußfärbung für formalinabhängig hält. KNOCHÉ hält die Sonderstellung der im unfixierten Präparat mit EHR-LICHs Hämatoxylin dargestellten „intercalären Zellen“ FEYRTERS nicht für bewiesen, die enge räumliche Beziehung des terminalen Reticulums mit dem Plasma der Bindegewebszellen führe zu einer Verschmelzung von SCHWANNschem Leitplasmodium und Bindegewebszellplasma. ALLEN lehnt die neuroendotheliale These ab, da Affinität zu Goldsalzen kein Beweis für nervöse Herkunft sei. Auch die als Tastkörperchen angesprochenen Strukturen seien zufällige Verdichtungen von Kollagen

und Naevuszellen. Bereits BETTMANN hielt tinktorielle Qualitäten allein für ein ungenügendes Mittel, die Herkunft der Naevuszellen zu klären.

E. WOLFF hält die unitarischen Thesen für falsch. Die Pigmentumtoren bestünden aus Naevuszellen, epithelialen Zellen und Chromatophoren. Jede dieser 3 Zellarten könne allein oder mit den andern zu malignen Tumoren führen, deren endgültige Struktur vom gegenseitigen Verhältnis dieser 3 Komponenten abhängt. Auch REESE hat epitheliale, bindegewebige und neuroendotheliale Melanome unterschieden.

Im Bereich der Bindehaut des Bulbus scheinen nach unserem Material und nach den Abbildungen der Literatur vor allem jene Naevi vorzukommen, welche lediglich aus sub- und intraepithelialen Naevuszellnestern bestehen. Diese Naevusform wird in der Dermatologie oft als Grenznaevus oder dermoepidermaler Naevus oder „junctional nevus“ bezeichnet. ALLEN hält diese Naevusform für Paget disease-artig, EWING betont die Seltenheit neuraler Elemente in diesen dicht unter der Epidermis liegenden Naevi. So ist es nicht verwunderlich, daß auch in unserem Material kein sicherer Nachweis neurogener Elemente gelang. Diese innigen Beziehungen zum Epithel machen auch verständlich, daß die Ophthalmologen größere Zurückhaltung gegenüber den modernen neuroendothelialen Theorien zeigen als sie früher gegenüber der epithelialen These UNNAS gezeigt haben.

HUECK sagt: „Der besonders bei den Pigmentnaevi noch immer ungelöste Streit um die Herkunft der Naevuszellen gewinnt ein ganz anderes Gesicht, wenn man sich von dem (engherzigen) Denken in ‚spezifischen‘ Zellen und Geweben frei macht.“ BAILY meint, daß die moderne Histologie die klassische Trennung der drei Keimblätter nicht mehr aufrechterhalten könne. HELD sprach von „epitheliale Bindegewebe“. KRAUS, RETTERER und MAURER halten die Haut für ein Produkt des Rete Malpighi. Nach MILL, HARRISON und KAPPERS sollen aus der Neuralleiste der Amphibien hervorgehen: Ganglienzellen, para- und sympathische Nervenzellen, ektodermales Mesenchym, sich differenzierend zu Coriumbindegewebe, Pigmentzellen, Leptomeninx und Lemnoblasten (SCHWANNsche Zellen). So erscheint die klassisch strenge Trennung der Keimblätter sehr erschüttert. Es wäre denkbar, daß die Naevuszellen dem Morphologen je nach der angewandten und beherrschten Untersuchungsmethode in sehr verschiedener Gestalt erscheinen können. Dem schwerlich wird man so kritischen Denkern und Beobachtern wie etwa KÖLLIKER, WALDEYER, MARCHAND, FISCHER-WASELS u. a. eine spekulative Überbewertung bestimmter Färbemethoden oder gar von Übergangsbildern vorwerfen können. Es ist ja auffallend, daß viele Naevusuntersucher, unter ihnen auch FEYRTER, LÖWENBACH, KAUFMANN, HERXHEIMER, hervorheben, daß die im untersuchten Material

bewiesene Histogenese der Naevuszellen nicht die Möglichkeit einer anderen Entstehungsweise der Naevuszellen anderer Naevi ausschlosse. Man darf also mit GANS in der Naevuszelle eine sehr variable Erscheinung sehen. Dieser Proteus aus der (von der Basalmembran abgesehen) unscharfen Grenzzone zwischen Epithel und Corium erscheint uns in der Nähe des Epithels in epithelartiger Lagerung (UNNA), in der Tiefe des Bindegewebes aber gleicht er sich den Bindegewebszellen an (RIBBERT), in der Nähe der Hautnerven den SCHWANNschen Zellen (MASSON) oder den Endoperineuriumzellen (FEYRTER) und vielleicht auch in der Nähe der Blut- und Lymphbahnen den Endo- und Perithelien (DEMIÉVILLE, STOCKENIUS). VIRCHOW wies trotz Unterscheidung von Melanocarcinom und Melanosarkom auf die zahlreichen Übergänge zwischen beiden Formen hin. Trotz der so auffälligen Schwankungen des Pigmentgehaltes in der gleichen Geschwulst und trotz der seltenen Amelanome DEELMANNs wäre also das Wesen dieser Tumoren im Melaningehalt und in ihrem charakteristischen klinischen Verhalten zu sehen, erst in zweiter Linie werden diese melanotischen Geschwülste durch die entweder rein carcinomatöse oder rein sarcomatöse oder die teils carcinomatöse, teils sarkomatöse Lagerung der Melanomzellen charakterisiert. Mit ORTH, RIBBERT, FISCHER-WASELS, BORST und HUECK sollte man nur noch von „malignen Melanomen“ oder „malignen Melanoblastomen“ sprechen.

Zusammenfassung.

Es wurden 6 epibulbäre Melanome untersucht, darunter ein Fall von diffuser Melanose der Bindehaut mit Übergreifen auf das vordere Hornhautepithel. Die teils umschriebenen, teils diffusen Melanosen der Bindehaut bestehen entweder — den naevuszellfreien Naevi spili der Epidermis vergleichbar — in einer bloßen Pigmentierung der Epithelzellen oder aber — der Paget disease vergleichbar — in einer Melanomzell-durchsetzung des Epithels.

Als Besonderheit der epibulbären Pigmentnaevi wurde hervorgehoben, daß die subepithelialen Naevuszellnester in der Conjunctiva bulbi anscheinend stets von intraepithelialen Naevuszellkomplexen, aber kaum von tieferen strang- oder geflechtartigen Naevuszellformationen begleitet sind. Die Lage der Naevuszellen teils unter, teils über der Basalmembran charakterisiert die Epithel-Bindegewebsgrenze als mehr oder weniger verschwommene Grenzzone und nicht als scharfe klassische Grenzlinie. Die strenge Trennung des äußeren und mittleren Keimblattes erscheint — zumindest in bezug auf die Histogenese der Melanome der Haut und der Bindehaut — nach neueren Ansichten (HUECK) unmöglich. Damit mildern sich auch die schroffen Diskrepanzen zwischen den Theorien UNNAS, RIBBERTs, DEMIÉVILLES und MASSONs über die Herkunft der

Naevuszellen. Die Widersprüche scheinen also weniger in der subjektiven Auffassung spezifischer Färbemethoden als in der Proteusnatur der Naevuszelle selbst begründet zu sein.

1. *Alter*: 69 Jahre. *Geschlecht*: weiblich (5109/51). *Verlauf*: Seit längerer Zeit bestehend. *Sitz*: Plica semil. rechts, nahe der Carunkel. *Makroskopischer Befund*: Erbsgroße bräunliche Geschwulst. *Histologischer Befund und Diagnose*: Typischer ruhender Naevus, im oberflächlichen Teil dichtstehende Naevuszellnester von wechselndem Melaningehalt, im tieferen Teil zunehmender Gehalt an Bindegewebsfasern bei mehr strangförmiger Lagerung der Naevuszellen: *Melanoma benignum* (*Naevus pigmentosus*).

2. *Alter*: 18 Jahre. *Geschlecht*: weiblich (11449/51). *Verlauf*: Seit Geburt bestehend, langsam wachsend. *Sitz*: Bindehaut links, 2 mm vom Limbus. *Makroskopischer Befund*: Gegen Unterlage verschiebbare, flache, etwas höckerige Geschwulst. *Histologischer Befund und Diagnose*: Relativ melaninarmer, oberflächlicher, cystischer, gleichförmiger, scharf gegen die Tiefe abgesetzter Naevus: *Melanoma benignum* (*Naevus cysticus*).

3. *Alter*: 26 Jahre. *Geschlecht*: weiblich (12287/51). *Verlauf*: Rezidiv nach 1947 exidiertem Geschwülstchen. *Sitz*: Bindehaut 1 mm über dem Limbus (auf 9 Uhr). *Makroskopischer Befund*: Zarte Bindehautnarbe mit $6,5 \times 5$ mm breitem Geschwülstchen. *Histologischer Befund und Diagnose*: Neben Narbengewebe und Epithelverwerfungen nach alter Excision spärliche, gering melaninhaltige Naevuszellkomplexe: *Melanoma benignum* (*Naevus pigmentosus*).

4. *Alter*: 24 Jahre. *Geschlecht*: männlich (5679/51). *Verlauf*: Seit Jahren bestehend. *Sitz*: Bindehaut rechts, temporal unten am Limbus beginnend. *Makroskopischer Befund*: Oberflächliches pigmentiertes Geschwülstchen von Überlinsengröße. *Histologischer Befund und Diagnose*: Sehr dichtstehende Naevuszellnester mit stark wechselndem Melaningehalt. Zellkerne nicht immer gleichförmig, mehrere kleinere und größere intraepitheliale Naevuszellnester. In allen Teilen sehr zellreich: *Melanoma non certe benignum*.

5. *Alter*: 75 Jahre. *Geschlecht*: männlich (11527/51). *Verlauf*: Rezidiv nach 1. Excision, Exenteratio orbitae, Nachbestrahlung, Metastasen am Kieferwinkel links. *Sitz*: Oberlidbindehaut links. *Makroskopischer Befund*: Übererbsgroßer Tumor der Oberlidbindehaut. *Histologischer Befund und Diagnose*: Vorwiegend melaninfreie naevuszellartige Tumorzellen, teils in diffuser, teils in perivasculärer und teils (in den oberflächlicheren Partien) in naevuszellnesterartiger Lagerung: *Melanoma malignum*.

6. *Alter*: 56 Jahre. *Geschlecht*: weiblich (35/49, 3727/49, 9645/49). *Verlauf*: Vor 6 Jahren Bluterguß, seit 4 Jahren rechtes Auge „schwarz“. Seit 5 Wochen ein großes und ein kleines Geschwülstchen. *Sitz*: 1. Conjunctiva bulbi rechts unten. 2. Temporale Lidspalte rechts. 3. Gesamte Bindehaut rechts. *Makroskopischer Befund*: 1. Kirschgroßes heillosa gefärbtes Gebilde. 2. Reiskorngroßer schwarzer verschieblicher Tumor. 3. Wechselnd intensive bräunliche Verfärbung der gesamten Bindehaut des rechten Auges. *Histologischer Befund und Diagnose*: 1. Gering melaninhaltige Geschwulst, aus großen, dichtstehenden sehr polymorphen Tumorzellen bestehend. 2. Wie 1, aber zum Teil sehr starker Melaningehalt der Geschwulstzellen. 3. Paget disease-artige Durchsetzung des Bindehautepithels durch stark melaninhaltige (an einzelnen Stellen auch melaninfreie, Abb. 1—3) Geschwulstzellen. *Diagnose*: *Melanoma malignum* bei *Melanosis conjunctivae*. *Weiterverlauf*: 4. 5. 49 Probeexcision. 5. 5. 49 Exenteratio orbitae. 19. 11. 49 Metastase präauriculär. 12. 1. 51 Lokalrezidiv. 17. 8. 51 Fistel, Anosmie, Kachexie.

Literatur.

- ALBRICH: Klin. Mbl. Augenheilk. **71**. — ALLEN, A. O.: Zit. nach VOSS. — ALT, A.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **58**, 659; **59**, 129. — ANDERSEN, S. R.: Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, H. 4/5. — ANSELM: Klin. Mbl. Augenheilk. **58**, 699 (1917); **59**, 129. — ASCHER, R. W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **72**, I, 138 (1924). — AUDRY: Mbl. Dermat. **30**, 409 (1900). — AUGSTEIN: Klin. Mbl. Augenheilk. **50**, I (1912). — BÄHNER: Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 175 (1951). — BAILEY, P.: Die Hirngeschwülste. Stuttgart 1936. — BAUER, K. H.: Das Krebsproblem. Berlin 1949. — BERBLINGER: Virchows Arch. **219** (1915). — BERGER, v.: Zit. nach SATTLER. — BERGMEISTER, R.: Graefes Arch. **82**, 543 (1911). — BETTMANN: Mißbildungen der Haut. In SCHWALBES Handbuch der Mißbildungen, Bd. III, S. 638. Jena 1907. — BIETTI, G.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, II, 297 (1938). — BJÖRNEBOE: Frankf. Z. Path. **47**, 363 (1934). — BLOCH, B.: In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. I, Das Pigment. Berlin 1927. — BORST, M.: Pathologische Histologie. München 1949. — BOURQUIN: Z. Augenheilk. **57**, 129 (1917). — BÜCHNER, F.: Berl. klin. Wschr. **1940**, 774. — Beitr. path. Anat. **105**, 319 (1941). — CARSWELL: Zit. nach BIRCH-HIRSCHFELD, Realencyclopädie der gesamten Heilkunde, Bd. XV, S. 201. Wien u. Leipzig 1897. — CASA: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **107** II, 648 (1941). — CASHELL: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **116**, I, 100 (1950). — COHIER: Zit. nach A. SCHWEIKART, Diss. Berlin 1908. — CRISTINI, G.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **107**, II, 334 (1941). — DALLOS: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **91**, II, 678; **82**, 239 (1934). — DAVIDS, B.: Graefes Arch. **149**, 449 (1949). — DEELMANN, H. T.: Zit. nach GANS. — DEGERING: Diss. Jena 1900. — DEMIÉVILLE, T.: Virschows Arch. **81**, 333 (1880). — DOBERTY, K.: Zbl. Augenheilk. **18**, 318. — DOMILEWSKY: Ref. Z. Augenheilk. **68**, 200 (1929). — DUBREUILH: Zit. nach HANS. — DUYSE, G. VAN: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **82**, 239 (1934). — DVORAK-THEOBALD: Ref. Graefes Arch. **142** (1940). — EGUCHI, H.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, I, 492 (1938). — EMANUEL, C.: Klin. Mbl. Augenheilk. **1938**, 538. — ENSLIN: Klin. Mbl. Augenheilk. **42**, II, 109. — EWING, J.: Zit. nach VOSS. — FEYRTER, F.: Virchows Arch. **301**, 417 (1938). — Die vegetative nervöse Peripherie. Wien 1951. — FEYRTER u. UNNA: Virchows Arch. **298**, 187 (1938). — FISCHER-WASELS, B.: In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, S. 1488, 1770. — FITZPATRICK: Arch. of Dermat. **63**, 443 (1952). — FOSTER, E.: Klin. Mbl. Augenheilk. **42**, 525 (1904). — FRÉDÉRIC, J.: Arch. f. Dermat. **69**, 323. — FREY, R.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **263**, I (1949). — FRIEBOES: Dermat. Z. **31** (1920). — FRÖHLICH, F.: Frankf. Z. Path. **60**, 517 (1941). — FUCHS, E.: Lehrbuch der Augenheilkunde S. 148. 1908. — GANS, O.: Histologie der Hautkrankheiten. Berlin 1928. — GASTEIGER, H.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, 788 (1938). — GRANCINI, L.: Ref. Z. Krebsforsch. **53**, 224 (1943). — GREEF, R.: Die pathologische Anatomie des Auges. Berlin 1902. — GREIFELT, A.: Ärztl. Wschr. **1952**, 676. — GRÜTTER, W.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 614 (1938). — HARRISON: Anat. Anz. **85**, (1938). — HAUSCHILD: Z. Anat. u. Morph. **11** (1910). — HAYAKOWA, H.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, 965 (1938). — HELD, H.: Zit. nach HUECK. — HERXHEIMER, G.: LUBARSCH-OSTERTAG, Erg. Path. **7**, S. 362. 1900. — HOCHHEIM, W.: Z. Augenheilk. **6**, 389 (1901). — HOEVE, J. v. d.: Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, 679 (1925). — HUECK: In KREHL-MARCHAND, Bd. III, S. 298. — Morphologische Pathologie. Leipzig 1938. — Beitr. path. Anat. **54**, 68 (1912); **103**, 308 (1934). — JENDRALSKI, F.: Virchows Arch. **233**, 226 (1921). — KAPPERS, A.: Erg. Anat. **33** (1941). — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der Pathologie. Berlin 1922. — KAYSER, B.: Klin. Mbl. Augenheilk. **89**, II, 77 (1932). — KESTINGER: Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 376 (1951). — KNOCH, H.: Nervenarzt **23**, 227 (1951). — KÖLLIKER: Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. I. 1889. — KOSWIG: Zit. nach DAVIDS. — KRAUS: Zit. nach BETTMANN. — KREIBICH, C.: Berl. klin. Wschr. **1911**,

1541. — KREIBIG: Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 428 (1949). — KROMAYER: Zit. nach BETTMANN-KROMPECHER. — Zit. nach BETTMANN. — LAENNEC: Zit. nach A. SCHWEIKART, Diss. Berlin 1908. — LAUBER, H.: Z. Augenheilk. **9**, 132 (1908). — LÖHLEIN, W.: In HENKE-LUBARSCH, Bd. XI/1, S. 169, 1928. — LÖWENSTEIN: Verh. ophthalm. Ges. Heidelberg **1927**, 439. — LUDWIG, A.: Diss. Leipzig 1902. — MARCHAND: Verh. dtsch. path. Ges. **1899** u. **1900**. — MASSON, P.: Schweiz. med. Wschr. **1947**, 1154. — Zit. nach FEYRTER. — MATSUNAGA: Frankf. Z. Path. **47**, 363 (1934). — MEESMANN, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 316 (1920). — MENACHO, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **43**, 359 (1905). — MIESCHER, G.: Virchows Arch. **264**, 86 (1927). — MILL: Zit. nach KAPPERS. — MILLS, G. M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **41**, 629 (1913). — NEDDEN, M. ZUR: Klin. Mbl. Augenheilk. **41**, 342 (1903). — NOWOKIRISCHY: Klin. Mbl. Augenheilk. **94**, I, 521 (1935). — OBERHOFF: Graefes Arch. **108**, 194 (1933). — Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 569 (1934). — OKINURA: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, I, 492 (1938). — OPPENHEIMER: Dtsch. med. Wschr. **1903**, 43. — PANAS, PH.: Zit. nach SATTLER. — PAPOLSKY, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **98**, I, 824 (1937). — PEARSONS: The pathology of the eye, Bd. 1, 1904 u. Bd. 2, 1905. — PHILPS: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **116**, I, 100 (1950). — PILLAT, A.: Graefes Arch. **127**, 575 (1931). — PINDIKOWSKI: Graefes Arch. **92**, 296 (1901). — PISCHINGER: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **53**, 46 (1943). — POLJAK: Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 198 (1929). — RECKLINGHAUSEN, v.: Zit. nach KAUFMANN. — REESE: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, II, 297 (1900). — REIS, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **38**, 559 (1900). — RIBBERT: Virchows Arch. **208**, 360. — Beitr. path. Anat. **21**, 471 (1896). — RIEHL: Zit. nach RICKE, Arch. f. Dermat. **55**, 65 (1903). — ROSENSTEIN, A. M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, II, 679 (1925). — SAEMISCH: Krankheiten der Conjunctiva. In GRAEFE-SAEMISCH, Handbuch der Augenheilkunde. — SANTOOR, N.: Z. Krebsforsch. **53**, 233 (1943). — SATTLER, H.: Die bösartigen Geschwülste des Auges. Leipzig 1924. — SAUTTER, H., u. H. HAGER: Graefes Arch. **151**, 156 (1950). — SCHIECK, F.: Beitr. path. Anat. **47**, 178 (1909). — SCHILLER, E.: Z. Augenheilk. **42**, 302 (1919). — SCHIRMER: Z. Augenheilk. **19**, 528 (1908). — SCHMIDT, M. B.: Zit. nach DAVIDS. — SCHMIDT, ROLF: Klin. Mbl. Augenheilk. **93**, II, 164 (1934). — SCHMIDTMANN, M.: Verh. dtsch. path. Ges. **1949**, 202. — SCHREYER, A.: Diss. Erlangen 1908. — SELBERG: Berl. klin. Wschr. **1940**, 406. — SIMON: Zit. nach KAUFMANN. — SOLDAN: Arch. klin. Chir. **59**, 261 (1899). — STOCK, W.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, I, 280 (1948). — STOCKENIUS: Virchows Arch. **255**, 38. — STOEWER: Graefes Arch. **54**, 436 (1902). — SZEKELY: Klin. Mbl. Augenheilk. **94**, I, 567 (1938). — SZILY, A. v.: Klin. Mbl. Augenheilk. **56**, 79 (1916). — UNNA: Virchows Arch. **143**, 224 (1896). — Berl. klin. Wschr. **1893**, 14. — Anat. Anz. **13**, Erg.-H. 57 (1897). — VENNEMANN: Bull. Soc. franç. Ophthalm. **16**, 129 (1898). — VIRCHOW, H.: Arch. mikrosk. Anat. **78** (1911). — VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. — Voss, CL.: Arch. f. Dermat. **194**, 30 (1952). — WÄTZOLD, P.: Graefes Arch. **113**, 287 (1924). — WALDEYER: Zit. nach ABESSER, Virchows Arch. **166**, 40 (1901). — WESTHOFF: Zbl. Augenheilk. **1898**. — WETZEL: Klin. Mbl. Augenheilk. **99**, II, 424 (1937). — WIETING u. HAMDI: Beitr. path. Anat. **42**, 43 (1903). — WILDI: Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, 126 (1925). — WINTERSTEINER: Verh. dtsch. ophthalm. Ges. Heidelberg **1898**, 298. — WOLFF, E.: Brit. J. Ophthalm. **32**, 72 (1948). — WOLFRUM, M.: Graefes Arch. **71**, 195 (1909). — ZEIDLER, M.: Graefes Arch. **122**, 629 (1929). — ZIMMERMANN, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, II, 89 (1934). — ZYLMANN, E.: Z. Krebsforsch. **58**, 239 (1952).

Dr. HANS GROSSE, Dresden-A., Friedrichstadter Krankenhaus,
Pathologisches Institut.

Centre d'Ophthalmologie et de Trachomatologie expérimentale „Marechale Lyautey“.

Über den gegenwärtigen Stand der experimentellen Trachomforschung*.

Von

L. POLEFF.

Der kritische Stand der Frage der Ätiologie des Trachoms und die damit verknüpften Schwierigkeiten der experimentellen Erforschung dieser schrecklichen, fast im ganzen Orient pandemisch verbreiteten Infektionskrankheit um die Zeit, als ich nach Marokko kam, d. h. etwa 20 Jahre zurück, bleiben wohl jedem älteren Ophthalmologen noch in Erinnerung.

Es wäre nicht übertrieben zu sagen, daß damals das ganze Problem noch vollständig in der Luft schwebte, insofern von einer Kultur des Trachomvirus noch keine Rede gewesen war, während eine bacilläre Theorie in der Trachomätiologie ungerechterweise die Oberhand gewonnen zu haben schien.

So begann ich meine Untersuchungen zunächst mit morphologischen Studien der Trachomkörperchen, die ich noch seit meiner Würzburger Jugendzeit als die wahrscheinlichsten Trachomvirusträger schätzen gelernt habe. Meine Studien habe ich an Hand von vielen Tausenden der Ausstrich- und Schnittpräparate von kranken Menschen, Versuchstieren, sowie von Gewebs- und Hühnereikulturen bis zur letzten Zeit systematisch fortgeführt. Dabei wurden die sämtlichen bei der Virusforschung üblichen auch neu erschienenen Färbungsmethoden ausprobiert und untereinander verglichen.

Das Hauptergebnis dieser Studien war die *Feststellung einer elektiven Färbbarkeit der Trachomkörperchen mit saurer Methylenblaulösung* und die Einführung in die trachomatologische Untersuchungsmethodik dieser äußerst einfachen ultrarapiden und zuverlässigen Kontrastfärbung, die gegenwärtig nicht nur von unseren nordafrikanischen Kollegen, sondern auch von einigen der berufensten europäischen Forschern wie BIETTI anerkannt worden ist. Infolgedessen betrachten wir zur Zeit unsere Citratblaufärbung neben dem LINDNERSchen Verfahren, das grundsätzlich analoge Bilder ergibt, als Methoden der Wahl zur klinischen Schnelldiagnose der PROWAZEKschen Körperchen. Alle beide können ganz besonders bei Prüfung der neuen therapeutischen Trachompräparate,

* Nach einem am 17.5.52 vor der Bayerischen augenärztlichen Vereinigung gehaltenen Vortrag.

sowie bei Ausübung der internationalen Sanitätskontrolle in bezug auf die Trachomvirussträger von großem Nutzen sein.

Selbstverständlich dürfen die im Trachommateriale ab und zu vorkommenden und sich auch bei diesen Methoden eventuell ähnlich färbenden Mastzellgranula mit typischen in den Epithelzellen gelagerten Trachomeinschlüssen nicht verwechselt werden. Indessen bleibt die klassische Giemsa-Färbung zum Studium der Trachomkörperchen im Versuchsmateriale, speziell in den Hornhaut- und Lippenepithelien, in den Gewebe- und Eikulturen, sowie überhaupt in allen zweifelhaften Fällen wohl unentbehrlich. Leider sind aber alle diese Färbungen unfähig die Trachomeinschlüsse von denjenigen, die z. B. bei einem Paratrachom genitalen Ursprungs beobachtet werden, unterscheiden zu lassen.

Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß die Gruppe der follikulären einschlußhaltigen Bindehauterkrankungen viel umfangreicher und komplizierter erscheint und daß andererseits die Rolle des sog. oculogenitalen Einschlußvirus in der Trachomepidemiologie bedeutend wichtiger ist, als bis jetzt angenommen wurde. Zu dieser Frage wurden in unserem Institut eingehende Untersuchungen von PAGES, Mme PAQUE und DERNONCOURT ausgeführt, die ergeben haben, daß etwa 50% von trachomkranken marokkanischen Frauen in ihrem Cervicalkanal die mit den PROWAZEKSchen Körperchen morphologisch identischen Zelleinschlüsse beherbergen können.

Doch würde die Identifizierung eines akuten, selbst einschlußhaltigen Follicularconjunctivitis beim Vorhandensein einer Präauriculardrüsen-schwellung mit klassischem Trachom viel zu weit führen. Und überhaupt halten wir für unzutreffend, vom klinischen Gesichtspunkte aus, die in der letzten Zeit von einigen Autoren proklamierte Theorie eines obligatorisch akuten Anfangsstadiums des Trachoms. Sicher kann ein hoch virulentes, speziell experimentelles oder mit Bakterien infiziertes Trachom unter mehr oder weniger heftigen Entzündungserscheinungen auftreten; im Grunde genommen bleibt aber für uns das typische Trachom eine chronische Affektion, was bekanntlich auch seinem histopathologischen Bild entspricht. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß bei Trachom manche Virustypen mit ungleichen Virulenz- und Antigeneigenschaften, ähnlich den Pneumokokken, Pertussis- und Influenzavirusgruppen, vorhanden sind. Zahlreiche Angaben aus der Literatur, speziell eine Reihe von sehr interessanten klinisch-experimentellen Beobachtungen von KAPUSCINSKI sprechen deutlich dafür.

Was die eigentliche *Morphologie der Zelleinschlüsse und ihrer corpusculären Elemente* anbetrifft, so haben wir zunächst den bereits bekannten außerordentlichen Polymorphismus der letzteren bestätigt und fest-

gestellt, daß die typische perinucleäre kappenförmige Lagerung der Körperchenkolonien durchaus nicht obligatorisch ist, insofern dieselben öfters in der ganzen Zelle zerstreut sein können. Andererseits haben wir bemerkt, daß die Trachomkörperchen eventuell in den Makrophagen und selbst in den polynucleären Leukocyten sich vorfinden können.

Merkwürdig ist auch ihre weitgehende Ähnlichkeit mit gewissen Rickettsien, worauf zuerst BUSACCA aufmerksam gemacht hat. Deswegen haben wir sie anfänglich „rickettsioide Körperchen“ genannt, eine Bezeichnung, die auch von CUENOD und NATAF gebraucht wird. Diese merkwürdige Analogie zwischen Trachomkörperchen und Rickettsien wurde übrigens von FOLEY und PARROT, sowie von DONATIEN und LESTOQUARD in Algier festgestellt, und zwar an Hand der mit einer trachomähnlichen, durch die Rick. COLES bedingten Krankheit künstlich infizierten Hämmel und Ziegen.

Sie tritt aber besonders deutlich in den Gewebs- und Hühnereikulturen hervor.

Nachdem ich im Jahre 1927 in meinem Heidelberger Vortrag über die Reinkulturen von Augengeweben eine eventuelle Anwendung der Explantationsmethode zur Züchtung der unbekannten Krankheitserreger in Aussicht genommen hatte, mußte ich beinahe 10 Jahre lang abwarten, bis ich die Gelegenheit bekam, diesen Gedanken in bezug auf das Trachom zu verwirklichen. So erhielt ich im Jahre 1936 mit Hilfe der CARRELSchen Methodik deren Originaltechnik ich seinerzeit bei ALBERT FISCHER im Kaiser Wilhelm-Institut erlernt hatte, *die erste Reinkultur von Trachomkörperchen*, die ich bereits damals bis zur fünften Passage verfolgen konnte. Auf Grund der 70 seit dieser Zeit abgeschlossenen Kulturserien von trachomatösen Conjunctival- und zum Teil Cornealgewebe, einschließlich Kontrollserien, kann ich die wichtigsten Ergebnisse meiner Trachomviruszüchtungsversuche wie folgt zusammenfassen:

1. Die Züchtung der corpusculären Elemente der Trachomeinschlüsse in Form von Elementarkörperchen *in vitro* auf dem dazu geeigneten Gewebe ist wohl realisierbar.

2. Man kann unter gewissen Bedingungen eine intracelluläre Vermehrung dieser Elemente und ihre progressive Entwicklung bis zur Bildung der charakteristischen Zelleinschlüsse und bis zum Aufbruch der kolonisierten Zelle beobachten.

3. Es ist möglich gewisse Gewebe menschlichen Ursprungs wie Embryonalgewebe, Placenta, Cornea, Irisgewebe, ebenso wie einige Tiergewebe (Tunica vaginalis von Meerschweinchen, Eihäute und Gehirn von Hühnerembryonen) mit Trachomkörperchen in Gewebekultur zu infizieren und passageweise zu unterhalten.

4. Die in den genannten Kulturen zur Beobachtung kommende Körperchenformen lassen sich ungezwungen in den klassischen Entwicklungszyclus von LINDNER einreihen.

Infolgedessen halten wir die von GROSSFELD ausgesprochene Behauptung, daß die freien Initialkörper weiter nichts als unspezifische Gewebstrümmel seien, für unbegründet. Nichtsdestoweniger betrachten wir als Infektionseinheit beim Trachom ein Elementarkörperchen, was bereits von PROWAZEK selbst vermutet worden ist.

Unsere Feststellungen wurden zunächst von einigen Autoren bestritten, dann aber von ISHIHARA, sowie von MITZUI und hauptsächlich von MACCHIAVELLO bestätigt und weiterentwickelt. Dem letzten Autor gelang es auch im Dottersack der bebrüteten Hühnereier eine Trachomkörperchenkultur zu erzielen und dort ebendenselben Entwicklungszyclus wie in der Gewebekultur zu verfolgen. Die Angaben von MACCHIAVELLO wurden von uns an Hand von 26 Serien, sowie von STEWART und Mitarbeitern in Ägypten bestätigt, während CUENOD und NATAF bereits im Jahre 1938 ihre Rickettsoidkörperchen auf den Chorioallantois mit Erfolg überimpft haben.

Die Hauptschwierigkeit der Trachomkörperchenzüchtung in Gewebekultur besteht darin, daß solche Kulturen aus leicht begreiflichen Gründen früher oder später durch Bakterien infiziert werden können. Zur Vorbeugung der Bakterieninfektion bedienen wir uns gegenwärtig einer schwachen Streptomycinlösung, die für das Trachomvirus völlig unschädlich ist. Bei einer eventuellen Stamminfektion wird die Aufschwemmung der zur Weiterimpfung bestimmten Kultur zunächst durch einen bakteriendichten Filter durchgeseiht. Zum Filtrieren von kleinen Mengen erwiesen sich bei uns sehr praktisch die mit ziemlich hohen Glasröhren versehenen kleinen Chamberlandkerzen, deren Gebrauch aus einer weiter vorzuführenden Abbildung ersichtlich wird. Zu demselben Zweck kann man natürlich die SEITZschen Entkeimungs- oder Collodiummembranfilter gebrauchen. Demnach erscheint die Hühnerimpfmethode zur Unterhaltung der Trachomvirusstämme, sowie es bezüglich anderer Virusarten bekannt ist, aus praktischen Gründen viel geeigneter als Gewebekultur.

Wenn wir uns aber die auf die ätiologische Bedeutung der PROWAZEKschen Körperchen bezüglichen Worte von zwei berühmtesten Altmeistern der Trachomatologie, und zwar diejenigen von AXENFELD¹ in Erinnerung bringen, der gesagt hat, daß „die Entscheidung nur die Kultur liefern könnte“, und diejenigen von MORAX², der sich darüber noch ausdrücklicher äußerte, so dürfen wir wohl anerkennen, daß theoretisch die Feststellung der Vermehrungsfähigkeit der Trachomkörperchen in Gewebekultur

¹ AXENFELD: Ätiologie des Trachoms. 1914.

² MORAX: Rev. internat. Trachome 1933.

außerhalb des Organismus als ausschlaggebend für das ganze ätiologische Trachomproblem zu betrachten ist.

Zur *Virulenzprüfung* der von uns erhaltenen Kulturen der trachomatösen Bindehaut- und Pannusgewebe haben wir zunächst Tiere, und zwar Kaninchen und Meerschweinchen intrascrotal und intraoculär geimpft und bei ihnen gewisse pathologische Veränderungen mit Nachweis von denselben *in vitro* züchtbaren rickettsoiden Körperchen, wie in den ursprünglichen Kulturen hervorgerufen. Späterhin hatte ich Gelegenheit eine 115 Tage alte, sich in der 6. Passage befindliche Trachomkultur am Placentargewebe auf gut geheilte narbige Bindehaut eines Blinden, die bei Spaltlampenuntersuchung keine Spur von Follikeln zeigte und im Ausstrich sich einschlußfrei erwiesen hat, mit Erfolg im klinischen und viroskopischen Sinne, unter negativer Kontrolle des anderen mit normalem Placentargewebe geimpften Auges, zu übertragen. Es gelang mir endlich eine auf menschlicher Hornhaut *in vitro* erzielte Passagekultur der vorher im Eidottersack isolierten Trachomkörperchen auf gesunde Bindehaut eines an Glaukom erblindeten Auges zu überimpfen und hier ein typisch experimentelles Trachom mit Auftreten von denselben Körperchen und Zelleinschlüssen zu erzeugen. Somit wurde der Kreis der klassischen Forderung von KOCH bezüglich der Spezifität eines Infektionserregers auch für das Trachom regelrecht geschlossen.

MACCHIAVELLO experimentierte mit seinem Stamm ebenfalls an Meerschweinchen und überimpfte ihn schließlich erfolgreich auf ein Kind. MITZUI kontrollierte seine Trachomgewebekulturen an menschlichen Augen, während STEWART zu demselben Zweck die Affen benutzt hat.

Bei Unmöglichkeit, die menschlichen Augen ohne weiteres als Testobjekt zu gebrauchen, versuchten wir mit VIENNOT-BOURGIN das *Trachom auf die Unterlippe* zu überimpfen. So erhielten wir in 49 Versuchen dieser Art 32 positive Resultate, die in 3 Fällen mittels einer Rückimpfung auf gesunde menschliche Bindehaut und in Gewebekultur bestätigt wurden. Nachdem wir eine progressive Virusabschwächung durch Übertragung auf die Lippe festgestellt haben, benutzen wir gegenwärtig mit Erfolg die infizierte Lippenschleimhaut als eine Art von *Virusvaccin zu therapeutischen Zwecken* in besonders schwer verlaufenden Trachomfällen.

Somit gehen wir zur Frage nach der *Immunität bei Trachom* über. Diese Frage steht heutzutage im Brennpunkt der experimentellen Trachomforschung und wird von japanischen Autoren in der Richtung der humoralen Immunität bearbeitet. So gewann MITZUI aus den gereinigten Trachomkörperchen ein filtriertes Toxin, mit dem er eine Follikelbildung im Conjunctivalsack beim Menschen erzeugen konnte. Im Zusammenhang damit scheint eine von uns in den gepaarten Trachom-

und Milzgewebekulturen beobachtete Follikelbildung *in vitro* von gewissem Interesse zu sein. MITZUI und seinen Mitarbeitern ist es auch gelungen ein trachomvirusneutralisierendes Serum durch Immunisierung der Kaninchen mit einem aus dem infizierten Mäusehirn präparierten Antigen herzustellen.

Indessen haben wir einen ganz sicheren experimentellen Beweis gebracht, daß die mit glatten Narben längst geheilte Bindehaut für eine neue Trachominfektion zweifellos empfänglich erscheint. Auf Grund dieser Versuche, die an blinden Menschen ausgeführt wurden, und in Anbetracht unserer früheren Untersuchungen bezüglich der Immunitätsverhältnisse des Auges, glauben wir annehmen zu dürfen, daß dem Trachom keine richtige Immunität mit Antikörperbildung zu eigen ist und daß höchstens dabei der Zustand einer sog. *Premunition* in Frage kommen könnte. „*Premunition*“ im Sinne von SERGENT, PARROT und DONATIEN bedeutet einen chronischen, beinahe symptomlosen Infektionszustand bei Anwesenheit des abgeschwächten Erregers, der vermutlich eine Art von Garantie gegen die neue Invasion desselben Virus bietet.

Im Anschluß daran studierten wir gemeinschaftlich mit VIENNOT-BOURGIN das epidemiologisch sehr wichtige Problem der *Virusträger* bei Trachom und haben an unserem mehr als 1000 Fälle umfassenden marokkanischen Schülermaterial einen recht beträchtlichen Prozentsatz der positiven Ergebnisse (42,3%) unter den klinisch gesunden, bzw. vom Trachom geheilten Personen erhoben, was übrigens mit den Angaben von anderen Autoren (vgl. MACCALLAN) im Einklang steht. Es fragt sich nun, ob nicht dieser in Trachomländern relativ so hohe Prozentsatz von Virusträgern der Ausdruck einer solchen, bereits im Kindesalter erworbenen Trachompremunition sein könnte.

Unser Bericht wäre zu unvollständig, wenn wir eine Reihe von sehr wichtigen sich an die Sulfamidkörper und Antibiotica beziehenden klinisch-experimentellen Untersuchungen von CUENOD und NATAF, BIETTI und seinen Mitarbeitern, sowie diejenigen von japanischen und anderen Forschern, die zum Teil in einem Übersichtsreferat von FREYCHE zusammengestellt worden sind, nicht erwähnt hätten. Dasselbe gilt für die von NATAF und FREYCHE als Heilungsmaß eines Trachoms inaugurierte Cortisonprobe.

Zum Schluß möchte ich noch einige Worte beifügen bezüglich der *Klassifizierung* dieses nach gegenwärtigem Stand unseres Wissens unzweifelhaften Trachomerregers, dessen sichtbares Stadium, in Form von PROWAZEKSchen Körperchen, bereits seit 45 Jahren bekannt ist.

Ihren sämtlichen morphologischen Eigenschaften nach gehören die Trachomkörperchen, nebst Erregern der Lymphogranulomatose, Psittakose und einigen anderen, speziell tierpathogenen Virusarten, zu einer

gemeinsamen Ultravirusgruppe, die sich durch eine Mittelstellung zwischen den typischen Viren und Rickettsien charakterisiert. In diesem Punkte scheinen viele namhaften Trachomatologen aus allen Ländern (THYGESON, CUENOT und NATAF, BLAND, PAGES u. a.) wohl übereinzustimmen.

Die wichtigsten Repräsentanten dieser Gruppe nähern sich, laut den Angaben von LEVADITI und LEPINE, vielmehr den Rickettsien als den eigentlichen Viren an. Daher belegte sie LEVADITI mit einem Familiennamen: „Pararickettsia“.

Dasselbe gilt, meiner Meinung nach, auch für den in den PROWAZEKschen Zelleinschlüssen enthaltenen Trachomerreger. Infolgedessen habe ich für denselben einen Gattungsnamen „*Pararickettsia trachomatis P-H*“ vorgeschlagen, der am besten seinen bis jetzt bekannten morphobiologischen Eigenschaften zu entsprechen scheint und die Namen seiner Entdecker (PROWAZEK-HALBERSTAEDTER) verewigt.

Zusammenfassung.

1. Es unterliegt gegenwärtig keinem Zweifel mehr, daß die in den PROWAZEKschen Zelleinschlüssen sichtbaren corpusculären Elemente den wahren Trachomerreger darstellen.

2. Man kann diesen Erreger außerhalb des kranken Organismus isolieren und weiterzüchten.

3. Die in Gewebekultur oder in einem befruchteten Hühnerei sich vermehrenden Körperchen sind imstande bei Menschen und Affen ein echtes einschlußhaltiges Trachom hervorzurufen.

4. Eine spezifische Immunisierung, bzw. Premunition gegen das Trachom mit Hilfe eines Virusvaccin erscheint nicht aussichtslos.

5. Die moderne Sulfamidkörper- und antibiotische Therapie erweist sich einstweilen als ein recht wirksames Hilfsmittel zur Bekämpfung des Trachoms.

Literatur.

Ein nahezu erschöpfendes Literaturverzeichnis bis 1948 findet sich in der Monographie des Verf.: „*Introduction à la Trachomatologie expérimentale*“. Documenta Ophthalmologica. Edit. Junk. Den Haag: 1946. Weiter unten sind nur die später erschienenen Arbeiten angegeben.

BIETTI: Diskussion zum Vortrag von POLEFF et VIENNOT-BOURGIN. Rev. internat. Trachome 1951, Nr 3, 341. — DONATIEN et LESTOQUARD: Sur quelques maladies subtropicales du bassin méditerranéen. Arch. Inst. Pasteur Algérie 17, 322 (1939). — FREYCHE: Antibiotiques et sulfamides dans le traitement du trachome. Bull. Org. mond. Santé 2, 557 (1950). — FREYCHE et NATAF: Sur l'emploi de la cortisone comme test de guérison du trachome. Rev. internat. Trachome 1952, Nr 1, 3. — GROSSFELD: The nature of inclusion bodies in trachoma. Amer. J. Ophthalm. 1950, No 12. — ISHIHARA: Zit. nach THYGESON, Amer. J. Ophthalm. 1951, No 5. — KAPUSCINSKI: Formes frustes du Trachome. Rev. internat. Trachome 28, 37 (1951). — MACCHIAVELLO: El virus del tracoma y su cultivo en el saco

vitelino del uovo de gallina. *Rev. Ecuatoriana Hig. y Med. Tropical* **1**, Nr 2 (1944). — MITSUR: Etiologie du trachome. *Zit. nach Rev. internat. Trachome* **1951**, Nr 4. — Premières recherches sur une substance soluble analogue à une toxine élaborée par le virus du trachome. Communication personnelle. — PAGES, PAQUE et DERNANCOURT: De la présence d'inclusions morphologiquement identiques à celles du trachome sur la maqueuse du col de l'utérus. *Maroc méd.* **1952**, Nr 322. — POLEFF: Culture des corps du trachome „in vitro“ et dans l'oeuf incubé de poule. *Arch. d'Ophtalm.* **10**, Nr 2 (1950). — Premiers essais thérapeutiques avec un virus-vaccin trachometeux. *Arch. d'Ophtalm.* **11**, Nr 4 (1951). — Culture des corpuscules rickettsioides sur le tissu d'iris hernié dans un cas de trachome. *Maroc méd.* **1948**, Nr 282. — Procédé simple et ultra-rapide de coloration et de diagnostic des corps du trachome. *Maroc méd.* **1951**, Nr 309. — Importance théorique et pratique du procédé de coloration des corps du trachome au bleu de méthylène citraté. *Maroc méd.* **1951**, Nr 317. — Simple et rapide coloration de contraste des corps du trachome. *Bull. Soc. path. exot. Paris* **44**, No 9/10 (1951). — Essai d'une classification morphobiologique des corps du trachome. *Clin. Ophtalm.* **1951**, Nr 1. — POLEFF et VIENNOT-BOURGIN: Inoculation labiale du trachome chez l'homme. *Maroc méd.* **1950**, Nr 301. — Dépistage viroscopique des porteurs de corps du trachome au moyen de la coloration des frottis au bleu de méthylène citraté. *Rev. internat. Trachome* **1951**, Nr 3. — SERGENT et PARROT: Immunité et prémunition. *Ann. Inst. Pasteur* **55**, 385 (1935). — STEWART and BADIR: Experiments on the cultivation of trachoma virus in the chick embryo. *J. of Path.* **62**, 457 (1950).

Prof. Dr. L. POLEFF, 9, Rue Weisgerber, Rabat, Marokko.

Aus der Ophthalmologischen Klinik und Poliklinik der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. F. RINTELEN).

Die Fusion höhendistanter und gedrehter Doppelbilder.

Von

LINA BERGER.

Mit 5 Textabbildungen.

Einleitung.

Als Fusion kann man das dem Willen in der Regel entzogene Streben bezeichnen, durch entsprechende motorische Einstellung der beiden Augen eine Abbildung des fixierten Objektes möglichst auf identischen Netzhautstellen und damit binoculares Einfachsehen zu erzielen.

Das Entstehen nicht korrespondierender, disparater Netzhautbilder eines Außenobjektes, dem unsere visuelle Aufmerksamkeit gilt, und das wir anblicken, veranlaßt Fusionsbewegungen der beiden Augen, die eine korrespondierende Lage der beiden Einzelbilder anstreben.

Der sensorische binoculare Verknüpfungsprozeß, als den man die Fusion auch umschreiben könnte, ist offenbar das Produkt zweier verschiedener physiologischer Vorgänge.

Er besteht:

1. aus einem muskulären Geschehen, das durch ein wohl meist unbewußtes, streng koordiniertes In-Funktion-Treten verschiedener Muskelgruppen des rechten und linken Auges charakterisiert ist, und
2. aus einem sensorischen Geschehen, das in der Möglichkeit besteht, auch mit nicht identischen (= disparaten) Netzhautstellen binocular einfach zu sehen.

Dieses letztere Phänomen, von PANUM zuerst beschrieben, wird als Panum-Sehen bezeichnet. Aus dem Vorkommen dieses Mechanismus läßt sich wohl die Tatsache erklären, daß in manchen Fällen von unbehandeltem Strabismus sich mit der Zeit eine falsche Korrespondenz der beiden Netzhäute entwickelt; mit Hilfe des sensorischen Mechanismus werden disparte Netzhautstellen miteinander funktionell verbunden, gelegentlich so fest, daß Netzhautbilder, die auf eigentlich korrespondierenden Stellen abgebildet werden, doppelt empfunden werden. Das Binocularsehen in falscher Korrespondenz ist insofern mangelhaft, als ihm die Qualität der Stereopsis abgeht.

Während für die Fusion in horizontaler Richtung im Sinne der Konvergenz und Divergenz der monoculare Mechanismus von entscheidender Bedeutung ist, kann bei der Fusion höhendistanter oder gedrehter „Halbbilder“ recht genau ein muskulärer und ein sensorischer Anteil

des Fusionsmechanismus differenziert werden (unter Halbbildern versteht man, wie wir später bei Erörterung der Methodik noch genauer beschreiben werden, zwei kongruente Figuren, die, jedem Einzelauge dargeboten, durch Abbildung auf identischen Netzhautstellen als Einzelfiguren erscheinen).

Die Fusion höhendistanter Bilder kommt normalerweise etwa dann vor, wenn eine Brille vertikal dezentriert getragen wird; eine vertikal-divergente Fusionsbewegung gleicht dann die Fehllage der Bilder aus, wobei allerdings häufig ein sehr unangenehmer ophthalmogener Kopfschmerz entstehen kann.

Unsere Kenntnis der Vorgänge, die der Fusion zugrunde liegen, ist noch recht mangelhaft. Ihre Erforschung ist deshalb so schwierig, weil es sich hier nicht um rein autonome Prozesse handelt, die ohne unser Bewußtsein und Dazutun ablaufen, die aber andererseits auch nicht rein psychische Vorgänge darstellen. Die Fusion nimmt in dieser Hinsicht eine Mittelstellung ein: die Disparation des Bildes, das unsere Aufmerksamkeit erregt, auf den beiden Retinae löst, bewußt werdend, die entsprechende Fusionsbewegung aus. Ablauf und Dosierung dieser Aktion erfolgen aber reflexartig autonom. Weil der Fusion nun aber subjektiv sensorische Phänomene zugrunde liegen, ist sie einer genauen objektiven, experimentellen Untersuchung nur schwer zugänglich. Wir treiben, wenn wir uns mit den Gesetzmäßigkeiten des Fusionsvorganges zu befassen versuchen, einen „exakten Subjektivismus“.

Je besser wir die Physiologie des Fusionsmechanismus kennen, desto mehr Verständnis werden wir den komplexen und zum Teil noch wenig abgeklärten sensorischen Erscheinungen, die mit dem konkomitierenden Schielen verbunden sind, entgegenbringen, desto besser werden wir Ursachen und Folgen dieser im kindlichen Alter so häufigen Stellungsbeziehung der beiden Augen verstehen.

Die vorliegende Arbeit hat aus dem Komplex dieser Probleme eine kleine Teilfrage herausgegriffen, die Frage nach dem Fusionsmechanismus höhendistanter und „verrollter“ Halbbilder. Es sollte geprüft werden, wie sich hier der Fusionsmechanismus abspielt, ob der muskuläre oder der sensorische Anteil des Vorganges von entscheidender Bedeutung ist; gleichzeitig interessierte uns die Frage, ob und in welchem Umfang die Fusionsbreite in solchen Fällen durch Übung vergrößert werden kann.

Literatur.

Das Problem der Fusion ist schon im letzten Jahrhundert verschiedentlich bearbeitet worden.

Ungleiche Höheneinstellung beider Augen im Interesse des binokularen Einfachsehens wurde zuerst von DONDERS, GRAEFE und HELMHOLTZ beobachtet beim Vorsetzen schwacher vertikal ablenkender Pris-

men vor das eine Auge. PANUM und NAGEL sahen dasselbe beim Höher- und Tieferschieben der einen Hälfte einer im Stereoskop betrachteten Doppelzeichnung. HERING betonte vor allem die Unterschiede zwischen den Fusionsbewegungen und den gewöhnlichen Augenbewegungen. Erstere erfolgen viel langsamer und in sehr engen Grenzen. Die Innervation der Fusionsbewegungen dauert noch einige Zeit nach Aufhören des Fusionszwanges an. — Außerdem beobachtete HERING eine gewisse Trainierbarkeit der Fusionsbreite. Vom gleichen Autor wurde die Bezeichnung „Vertikaldivergenz“ geprägt für die ungleiche Höheneinstellung beider Augen.

Eine ausführliche Arbeit über die Fusionsbewegungen erschien im Jahre 1900 von HOFMANN und BIELSCHOWSKY. Es wurden bei dieser Arbeit die Vertikaldivergenz, die wahren Rollungen um die Gesichtslinien sowie Konvergenz und Divergenz experimentell untersucht. Zu ihren Experimenten benützten die Autoren ein Haploskop. Zusammenfassend kamen sie zu folgenden Resultaten:

Vertikaldivergenz und gegensinnige Rollungen machen im wesentlichen analoge Erscheinungen. Sie lassen sich nicht willkürlich beschleunigen oder aufhalten noch einleiten. Das Eintreten der Fusionsbewegung erfolgt nur allmählich. Durch längere Übung kann man einen rascheren Verlauf der Fusionsbewegungen erzielen, aber kaum eine Steigerung des Maximums, das man bei einer ersten Versuchsreihe erhalten hat. Das Verschwinden der Fusionskontraktion erfolgt ebenfalls nur langsam, es bleibt verhältnismäßig lange ein Rest bestehen.

Das Ausmaß der Fusionsbewegung bleibt immer ein wenig hinter der wirklichen Verschiebung der Objekte zurück, um so mehr, je näher man dem Maximum kommt.

HOFMANN und BIELSCHOWSKY schließen aus diesen Ergebnissen, daß es sich bei den Fusionsbewegungen um tonische Innervationen handeln müsse, die während allen willkürlichen Augenbewegungen beibehalten werden als eine Anpassung an veränderte bzw. pathologische Augenstellungen. Die Kompensation dauert so lange als binoculares Sehen besteht. Die Augen haben unter dem Zwang des Binocularsehens eine neue Ausgangslage für ihre Bewegungen angenommen.

Auch HERZAU, in einer Arbeit über das Verhältnis von erzwungener Vertikaldivergenz und Rollung bei Fusion, kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Er findet, daß sich auf eine bis zum Maximum gesteigerte Vertikaldivergenz ohne Beeinträchtigung der einzelnen Werte noch eine Rollungsbewegung aufpfropfen lasse, obwohl bei beiden Bewegungen die gleichen Muskelgruppen beansprucht werden.

TSCHERMAK bezeichnet die Fusionsbewegungen als Reflexe besonderer Art, insofern, als erst durch die Aufmerksamkeit das Netzhautbild

zum Reflexreiz wird, weshalb die meisten Fusionsbewegungen ohne Fixierobjekt überhaupt nicht durchführbar sind.

Methodik.

Die experimentellen Untersuchungen wurden an 35 Personen (fast ausschließlich Ärzte und Medizinstudenten) im Alter von 25—35 Jahren ausgeführt.

Die Methodik war folgende:

Die Versuchspersonen waren normalsichtig. Leichte Myopien wurden von der Versuchsreihe nicht ausgeschlossen und mit Brillenkorrektur geprüft. Astigmatische Personen wurden nicht in die Versuchsreihe aufgenommen.

Die Versuche wurden am BIELSCHOWSKYSchen *Universal-Prismenapparat* (Zeiß-Jena) vorgenommen. Er besteht im wesentlichen aus 2 Herschel-Prismen, die horizontal einfallende Strahlen in vertikaler Richtung, oder — um 90° gedreht — im Sinne von Konvergenz und Divergenz ablenken. Der Apparat war so eingestellt, daß mit dem einen Prisma Vertikaldivergenz erzeugt werden konnte, mit dem anderen die Halbbilder in horizontaler Richtung verschoben werden konnten.

Für die Verrollungsübung war das Halbbild rotierbar gemacht und mit einem Transporteur versehen, um das Ausmaß der Rotation der Halbbilder bestimmen zu können.

Die zu den Versuchen benützten Halbbilder bestanden aus kongruenten Kreisfiguren, die, auf korrespondierenden Netzhautpunkten abgebildet, zu einer einzigen Figur verschmolzen wurden. Erfahrungsgemäß konnten Kreisfiguren mit bestimmten Linien in ihrem Inneren besser und länger fusioniert werden als die leeren Kreise. Besonders konnte durch sie ein allmähliches Auseinandergleiten der beiden Einzelbilder an der Fusionsgrenze erreicht werden, während die leeren Kreise bei einem bestimmten Divergenzgrad plötzlich auseinanderzufallen pflegten und dann mit aller Anstrengung nicht mehr fusioniert werden konnten. Beim allmählichen Auseinandergleiten der Halbbilder bestand die Möglichkeit, die Kreise, die sich vielleicht um 1 cm nicht deckten, nach einiger Zeit zu fusionieren. Nur geringgradig distante Doppelbilder wirken als Fusionsreiz, bei zu großem Abstand der Doppelbilder voneinander ist der Fusionszwang nicht mehr wirksam. Mit Hilfe der ersteren konnten mit der Zeit immer stärker divergente Halbbilder zur Deckung gebracht werden.

Für die Höhendivergenzübung wurden Kreise mit vertikal gestellten Kreisbögen benützt. Für die Verrollungsübungen dienten Kreise mit zwei sich im Kreismittelpunkt kreuzenden Geraden. Bei den Fusionsübungen wurde in erster Linie die Gesamtfusion, d. h. der Wert ermittelt, um den die Halbbilder gegeneinander rotiert, bzw. in vertikaler Richtung verschoben werden konnten, um gerade noch als Sammelbild gesehen zu werden.

Würde die gesamte Fusion lediglich durch Stellungsänderung der Augen, d. h. durch den muskulären Mechanismus bewerkstelligt, so würden horizontale Striche, die auf jedem Halbbild angebracht sind auf gleicher Höhe, jedoch nicht verschmolzen werden können, da sie bei fusionierter Hauptfigur eine Verschiebung in horizontaler Richtung aufweisen, stets ihre relative Lage zueinander beibehalten. Beim Verschieben des linken Halbbildes z. B. um 10° nach oben würde bei der Vertikaldivergenzübung das linke Auge sich um 5° heben. Dann trifft das linke Halbbild die Netzhaut an einer Stelle unterhalb des Äquators, die noch einer Höhenabweichung von 5° entspricht. Durch Senken des rechten Auges um 5° wird nun auch das nicht verschobene rechte Halbbild unterhalb des Äquators des rechten Auges abgebildet. Die Netzhautbilder entstehen also wieder an korrespondierenden Stellen, werden demnach zu einem Sammelbild verschmolzen.

Genau so müßte es sich mit den oben erwähnten nicht verschmelzbaren horizontalen Marken auf jedem Halbbild verhalten. Dies trifft aber nicht zu. Schon HOFMANN und BIELSCHOWSKY haben bei ihren Untersuchungen gefunden, daß sich solche Marken bei den Übungen regelmäßig gegeneinander verschoben, was nur darauf zurückzuführen ist, daß die Hauptfiguren nicht auf korrespondierenden Netzhautstellen abgebildet worden sind. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Fusion keinen rein muskulären Mechanismus darstellt.

Die sensorische Komponente der Fusion, beruhend auf zentraler Verschmelzung disparater Netzhautbilder, wird auch *Disparation* genannt.

Damit der Grad der Disparation metrisch erfaßt werden konnte, wurde anstatt zweier einfacher horizontaler Striche auf dem einen Halbbild eine Skala mit Winkelgraden angebracht, auf dem anderen Halbbild ein horizontaler Strich, der

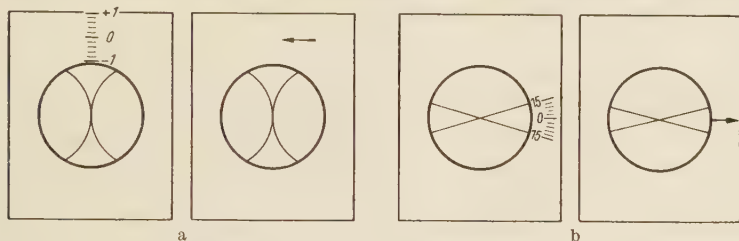


Abb. 1a u. b. a Die zur Vertikaldivergenz benützten Halbbilder. b Die zur Verrollungsübung benützten Halbbilder.

bei Abbildung der Halbbilder auf korrespondierenden Netzhautstellen auf den Nullpunkt der Skala zeigte.

Die Gradeinteilung dieser Skala war bei der Höhendivergenz auf einen Kreis von 333 mm Radius bezogen (= Abstand der Halbbilder vom Auge). Die Skala war über dem Hauptbild angebracht. Die Werte konnten auf 10' genau abgelesen werden.

Bei der Verrollung war die Skala rechts von der Hauptfigur angebracht. Ihre Gradeinteilung war auf das Zentrum der Hauptfigur bezogen. Die Werte wurden auf 1° genau abgelesen.

Der Abstand der Halbbilder vom Auge betrug 333 mm, ihr gegenseitiger Abstand von einem Bildzentrum zum anderen 65 mm.

Die Versuchsperson stellte jeweils am Anfang der Übungen die für sie geeignete Konvergenzstellung der Halbbilder selber ein, weil mehr Wert auf möglichst physiologische Versuchsbedingungen gelegt wurde als auf exakte Primärstellung der Augen als Ausgangslage. Da bei einer Gegenstandsweite von 333 mm das Auge normalerweise akkommodiert, mußte ihm auch eine Konvergenzstellung zugewilligt werden. Im Mittel betrug sie 12°.

Ein ganzer Versuch bestand aus 4 Einzelübungen, die je 20 min dauerten und möglichst an 4 verschiedenen Tagen durchgeführt wurden, damit sie sich gegenseitig nicht beeinflussen konnten durch Divergenz- oder Verrollungsreste. Es waren 2 Verrollungsübungen — Innenrotation und Außenrotation — und 2 Vertikaldivergenzübungen in einander entgegengesetzten Richtungen. Die Versuche wurden kurvenmäßig dargestellt, indem man alle 5 min den Fortschritt der Fusionsleistung ablas und in ein Koordinatensystem eintrug. Der Anfangswert wurde ermittelt, indem die Halbbilder inmäßigem Tempo soweit gegeneinander verschoben wurden, bis gerade ein Doppelbild bemerkbar wurde. Abgelesen wurde derjenige Wert, bei dem gerade noch ein einfaches Bild gesehen werden konnte.

Die Versuchsperson las jedesmal auch den Disparationswert auf der Skala ab, der ebenfalls in die Kurve eingetragen wurde.

Eine Trainingszeit von 20 min erwies sich als zweckmäßig, weil innerhalb dieser Zeitspanne kaum Ermüdungserscheinungen auftraten, andererseits diese Zeitdauer doch einigermaßen dem Begriff eines Trainings entsprach. Wo doch Ermüdungserscheinungen auftraten, war dies gewöhnlich schon nach den ersten 5 min der Fall, so daß auch eine kürzere Trainingsdauer sie nicht hätte verhindern können.

Durch die Übungen konnten im wesentlichen 3 Werte ermittelt werden:

1. Die untrainierte Fusionsbreite (dargestellt durch den Anfangswert der Kurve).
2. die Fusionsbreite nach einem Training von 20 min,
3. das Verhältnis des muskulären zum sensorischen Anteil der Gesamtfusion.

Befunde.

1. Allgemeines.

Bei den meisten der untersuchten Personen konnte durch das Training von 20 min eine Zunahme der Fusionsbreite beobachtet werden, und zwar in 29 von 33 Fällen bei der Höhendivergenz und in 23 von 33 Fällen bei der Verrollung. Die übrigen blieben entweder auf dem Anfangswert stehen oder wiesen sogar eine fallende Kurve auf. Es wurden im allgemeinen ziemlich verschiedene Endwerte erreicht. Vor allem konnte keine Gesetzmäßigkeit festgestellt werden zwischen der Fusionsbreite der Höhendivergenz und der Verrollung bei den einzelnen Individuen, wie dies theoretisch eigentlich der Fall sein sollte, da ja für beide Bewegungen die gleichen Muskelgruppen benützt werden. Auch wenn man nur die muskulären Komponenten der beiden Bewegungen miteinander vergleicht, kann man keine Übereinstimmung finden. So kann ein Explorand mit einer respektablen vertikaldivergenten Fusionsbreite eine ganz bescheidene Verrollungsbreite aufweisen, ein anderer mit der gleichen Vertikaldivergenz eine ebenso ansehnliche Verrollungsbreite erreichen.

Von großer Bedeutung für die Fusionsbreite ist die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit des Untersuchten. Ein weißes Blatt Papier oder ein sich bewegender Mensch, selbst nur mit der Peripherie der Retina wahrgenommen, konnte die Aufmerksamkeit so ablenken, daß die bei guter Konzentration fusionierten Halbbilder wieder doppelt erschienen.

Das von etlichen Autoren beschriebene Phänomen, daß an der Fusionsgrenze die Figuren stereoskopisch und mit farbigen Rändern umgeben gesehen wurden, konnten wir bei dieser Gelegenheit bestätigen.

Subjektiv wurden von den meisten Versuchspersonen die Verrollungsübungen als anstrengender empfunden. Es kostete viel mehr Mühe, die einmal fusionierten Halbbilder bei der Rotation in dieser Stellung zu behalten, als dies bei der Höhendivergenz der Fall war, wo die Fusion auch in Extremlagen mit der Zeit immer leichter vonstatten ging.

2. Heterophorien.

Die Zahl der latenten Heterophorien war groß. Von 33 Versuchspersonen wiesen 10 (= 30,30 %) eine Höhenabweichung auf, 11 (= 33,33 %) eine latente Cyclophorie.

Eine Person mit einer Cyclophorie, z. B. von 5° Innenrotation sieht bei richtiger Korrespondenz der Netzhäute die beiden geradegestellten Halbbilder um 5° nach außen rotiert. Im Interesse binocularen Einfachsehens müssen die Bulbi eine Außenrotation ausführen. Dann steht die Marke des einen Halbbildes wieder auf dem Nullpunkt des anderen. Bei der, wie wir später noch sehen werden, sehr großen sensorischen Komponente der Rotationsbewegungen können auch die Bulbi nach innen rotiert bleiben, die Fusion der Halbbilder also ausschließlich durch Verschmelzung disparat gereizter Netzhautbilder bewerkstelligt werden. Dann werden die Marken gegeneinander verschoben gesehen. Das Hauptbild ist fusioniert, nur die nicht fusionierbaren Marken zeigen eine Rotation an. Es kann also vorkommen, daß bei einer nicht muskulär kompensierten Innenrotationsstellung der Bulbi bei der Übung nach derselben Richtung der Disparationswert größer ist als die effektive Rotation der Halbbilder.

Eine entsprechende Kurve ist unten ersichtlich: die rein muskuläre Kurve verläuft unterhalb der Nulllinie bei der Außenrotation, d. h. sie weist negative Werte auf. Es hat also in Wirklichkeit gar keine Außenrotation stattgefunden, sondern der Bulbus ist bei beiden Verrollungsübungen nach innen rotiert gewesen.

3. Höhendivergenz- und Verrollungsrest.

Nach HOFMANN und BIELSCHOWSKY liegen den Fusionsbewegungen tonische Innervationen zugrunde. Demzufolge bleiben sie auch längere Zeit bestehen. Sie dauern auch noch an, wenn der Fusionszwang aufgehört hat. Dies zeigt sich in der Tatsache, daß Doppelbilder auftreten, wenn man nach einer Übung die Halbbilder rasch in die Ausgangslage zurückbringt, die erst allmählich wieder verschwinden.

Bei der Höhendivergenz trat dies ganz besonders deutlich zutage. Ein Divergenzrest konnte oft nach mehreren Tagen noch festgestellt werden, so daß sogar die Übung in entgegengesetzter Richtung beeinträchtigt wurde. In einem Falle lag sogar ein Intervall von 6 Tagen

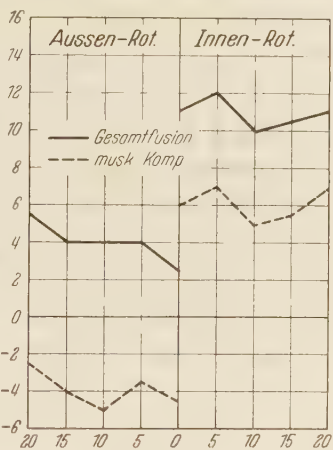


Abb. 2. Beispiel einer Innencyclophorie.

zwischen den beiden Höhendivergenzübungen, so daß man die Frage aufwerfen könnte, ob nicht durch die erste Übung eine kompensierte Höhenabweichung dekompenziert und manifest wurde. Bei den meisten Personen war der Divergenzrest am folgenden Tag nur noch aus der Abweichung vom Nullpunkt der nicht fusionierbaren Skala ersichtlich, wobei das Hauptbild fusioniert war. Bei den Verrollungsübungen konnte ein Verrollungsrest nur in vereinzelten Fällen festgestellt werden, und dann nur für ganz kurze Zeit. Daß er störend auf die entgegengesetzte Übung wirkte, konnte nie beobachtet werden.

4. Muskuläre und sensorische Komponente der Fusionsbreite.

Während bei der Höhendivergenz der größte Teil der Fusionsleistung auf echter Stellungsänderung der Bulbi beruht, also muskulär bewerkstelligt wird, kommt bei den Verrollungsübungen ein wesentlicher Teil der Gesamtfusion durch Verschmelzung disparat gereizter Netzhautstellen zustande. Aus dieser Tatsache läßt sich wohl auch der große Divergenzrest bei der Höhendivergenz und das fast vollständige Fehlen eines Verrollungsrestes erklären.

Das Verhältnis der muskulären zur sensorischen Komponente beträgt bei der Höhendivergenz im Durchschnitt 5:1, bei der Verrollung 1:4,8.

Auf was beruht nun aber dieses fast reziproke Verhältnis der beiden Komponenten zwischen der Verrollung und Höhendivergenz?

Zu einem erstaunlichen Ergebnis kommt man, wenn man berechnet, welchen Strecken auf der Retina die beiden sensorischen Werte der Verrollung und der Höhendivergenz entsprechen. Zu diesem Zwecke wurde aus den 33 Kurven eine Durchschnittskurve angefertigt und daraus die maximalen sensorischen Werte zur Berechnung dieser Strecken verwendet. Der maximale Wert für die Verrollung war $9,74^{\circ}$, für die Höhendivergenz 34 min. Als hintere Brennweite wurde ein Wert von 21,233 mm angenommen. Es ist dies ein Zwischenwert von maximaler Akkommodation und Akkommodationsruhe nach LISTING, berechnet auf 3 Dioptrien Akkommodation.

Berechnung des sensorischen Anteils auf der Retina bei *Höhen-*
divergenz:

$\alpha = 34'$. Im gleichschenkligen Dreieck ist $a = b \times \operatorname{tg} \alpha$,

$b = \text{hintere Brennweite} = 21,233 \text{ mm}$,

$a = 21,233 \times \operatorname{tg} 34' = 209,91 \mu$.

Berechnung des sensorischen Anteils auf der Retina bei *Verrollung*:

Hier muß der Winkel α auf einem Umweg errechnet werden. Zuerst wird die Strecke berechnet, die ein Winkel von $9,74^{\circ}$ auf dem Umfang eines Kreises von 31 mm Durchmesser beschreibt. Sodann muß derjenige Winkel gefunden werden, der auf dem Umfang eines Kreises von 333 mm Radius dieser Strecke entspricht (333 mm = Bildabstand).

Damit hat man den Winkel α gefunden. Er beträgt $27' 37''$. Mit diesem Wert rechnet man in der gleichen Weise weiter wie bei der Höhendivergenz:

$$a = b \times \operatorname{tg} \alpha = 21,233 \times \operatorname{tg} 27' 37'' = 169,75 \mu.$$

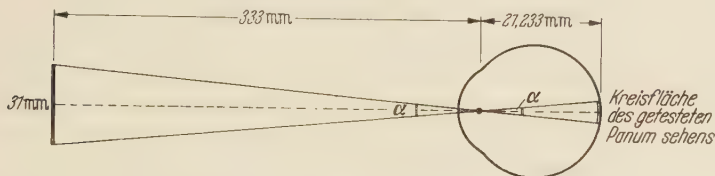


Abb. 3.

Diese beiden Werte:

209,91 μ für die Vertikaldivergenz und

169,75 μ für die Verrollung

bezeichnen mit anderen Worten das Panumsehen, das in einem Bereich einer Kreisfläche von 31 mm Durchmesser, in einem Abstand von

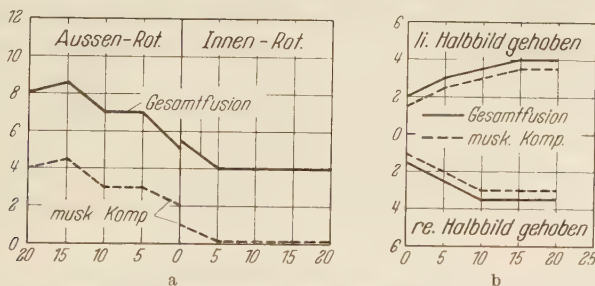


Abb. 4a u. b. a Verhältnis der sensorischen zur muskulären Komponente bei Verrollung. b Verhältnis der sensorischen Komponente zur muskulären Komponente bei Höhendivergenz.

333 mm betrachtet, bzw. deren Abbild auf der Retina noch binoculares Einfachsehen mit disparaten Netzhautpunkten ermöglicht, die maximal obige Abstände voneinander aufweisen.

Die geringe muskuläre Komponente bei der Verrollung beruht also nur darauf, daß für relativ hohe Verrollungsgrade das Panumsehen allein ausreicht.

Das Panumsehen weist individuelle Schwankungen auf, jedoch bleibt es beim einzelnen Individuum während allen Übungen ziemlich konstant, d. h. die muskuläre Kurve und die Gesamtfusionskurve verlaufen annähernd parallel.

5. Die Durchschnittskurven.

Das arithmetische Mittel von allen Einzelkurven ergab Durchschnittskurven für alle Bewegungsrichtungen. Diese Kurven sind sehr aufschlußreich.

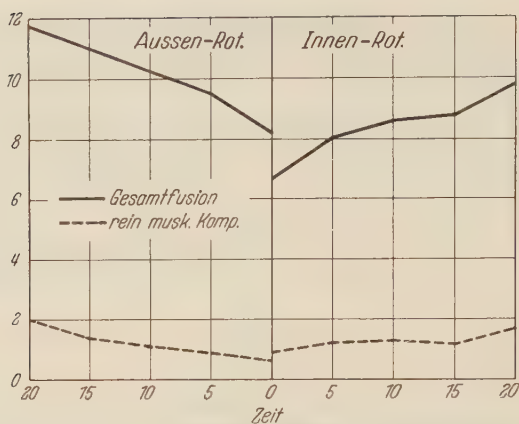


Abb. 5 a. Durchschnittskurve aus allen Verrollungskurven.
Genauere Werte.

Außenrotation			Innenrotation		
Gesamtfusion	Sensorisch	Muskulär	Gesamtfusion	Sensorisch	Muskulär
8,18°	7,59°	0,59°	6,71°	5,77°	0,94°
9,54°	8,63°	0,91°	8,04°	6,85°	1,19°
10,24°	9,16°	1,08°	8,62°	7,36°	1,26°
10,97°	9,60°	1,37°	8,79°	7,58°	1,21°
11,76°	9,74°	2,02°	9,80°	8,09°	1,71°

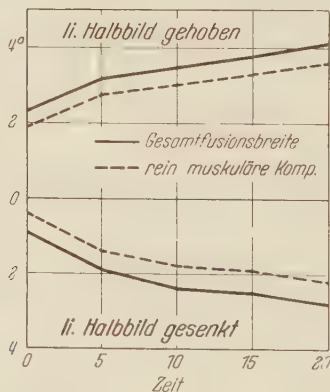


Abb. 5 b. Durchschnittskurve aus allen Höhendivergenzkurven.
Genauere Werte,

Linkes Halbbild gehoben		Linkes Halbbild gesenkt	
Gesamtfusion	Sensorische Komponente	Gesamtfusion	Sensorische Komponente
2° 18'	25'	0° 54'	29'
3° 12'	28'	1° 54'	33'
3° 30'	30'	2° 24'	34'
3° 48'	29'	2° 30'	33'
4° 06'	32'	2° 48'	34'

Sie zeigen, daß bei allen 4 Übungen in den ersten 5 min der größte Zuwachs an Fusionsbreite erfolgt. In den weiteren 15 min steigt die Kurve nur noch ganz flach an.

Bei den Höhendivergenzkurven ist auffällig, daß die Übung, bei der das linke Halbbild gehoben wurde (in der graphischen Darstellung die Kurve oberhalb der Nullinie) auch in der Durchschnittskurve eine höhere Fusionsbreite erreicht als die Übung in entgegengesetzter Richtung. Da die Fusionsbewegungen in vertikaler Richtung im täglichen Leben weder nach der einen Seite noch nach der anderen physiologischerweise gebraucht wird, kann man auch den Unterschied in der Fusionsbreite nicht damit erklären, daß die eine Bewegungsrichtung häufiger benützt wird als die andere, wie dies bei der gegensinnigen Rollung der Fall ist. Die Ursache der größeren Fusionsbreite in der einen Richtung muß vielmehr in der Versuchsanordnung gesucht werden. Damit Irrtümer in der Bewegungsrichtung vermieden werden konnten, wurde systematisch der Versuch mit der Übung begonnen, wo das linke Halbbild gehoben wurde. Da aber, wie oben schon erwähnt wurde, bei der Höhendivergenz noch während längerer Zeit ein Divergenzrest bestehen bleibt, hat sich dieser in störender Weise bei der Übung in entgegengesetzter Richtung geltend gemacht. Bei 14 Personen war noch nach 2—6 Tagen ein Höhendivergenzrest von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}^{\circ}$ nachweisbar. Dazu kommen 7 Fälle mit einer primären Heterophorie mit Höherstellung des linken Bulbus, wo also von vorneherein eine verminderte Fusionsbreite bei Senkung des linken Halbbildes zu erwarten ist.

Total zeigen also 21 Personen eine verminderte Fusionsbreite bei Senkung des linken Halbbildes, was natürlich auf der Sammelkurve zum Ausdruck kommt.

Bei den Verrollungskurven fällt eine größere Fusionsbreite bei Außenrotation auf, was zu erwarten war, da diese im Gegensatz zur Innenrotation ein physiologischer Mechanismus ist, der bei jeder Konvergenz und Blicksenkung einsetzt, um die dem LISTINGSchen Gesetz entsprechende Innenrotation auszugleichen.

Auffällig ist auch bei den Durchschnittskurven die große sensorische Komponente im Verhältnis zum muskulären Anteil bei den Verrollungsübungen. Dabei läuft die muskuläre Kurve der Gesamtfusionskurve annähernd parallel, so daß ihr Zwischenraum, der die sensorische Komponente darstellt, sich gleichbleibt. Nur gegen Ende der Übung nimmt die letztere geringgradig zu. Der Zuwachs an Fusionsbreite beruht also auf einem echten Muskeltraining sowohl bei der Höhendivergenz wie bei der Verrollung.

Zusammenfassung.

Ziel der Arbeit war in erster Linie eine weitere Erforschung des Fusionsmechanismus bei höhendivergenten und gegensinnig verrollten Doppelbildern. Es sollte vor allem festgestellt werden, ob der muskuläre oder der sensorische Anteil für die Fusion in diesen beiden Sonderfällen von ausschlaggebender Bedeutung ist und ob gesetzmäßige Beziehungen zwischen Höhendivergenz und Verrollung nachweisbar sind. Die Unter-

suchungsergebnisse zeigen, daß solche festen Beziehungen zwischen der Höhendivergenz und der Verrollung hinsichtlich der Gesamtfusion nicht erkennbar sind. Dagegen ist die Strecke auf der Netzhaut, die bei den Durchschnittskurven den beiden Maximalwerten der sensorischen Komponente der Fusion entspricht, angenähert gleich groß. Der PANUMSche Empfindungskreis hat also bei beiden Augenbewegungen, der vertikalen wie der Rollung, fast gleiche Größe. Bei den gegensinnigen Rollungen besteht der Hauptteil der gesamten Fusion aus einem sensorischen Mechanismus, während andererseits bei der Höhendivergenz fast die gesamte Fusionsbreite durch einen muskulären Mechanismus bedingt ist. Deswegen dürfte auch der Divergenzrest, der als Residuum einer tonischen Fusionsbewegungskontraktur aufgefaßt werden kann, bei der Höhendivergenz viel ausgesprochener sein als bei der Verrollung.

Überraschend groß ist die Zahl der bei nicht schielenden, emmetropen Individuen festgestellten latenten Hyperphorien und Cyclophorien: bei etwa 30 % der Untersuchten konnten solche abnormen Ruhelagen ermittelt werden.

Der Zuwachs an Fusionsbreite durch Fusionsübungen ist schon nach relativ kurzer Zeit erstaunlich groß; er kann sowohl bei der Rotation wie bei der Höhendivergenz innert 20 min um etwa 2° gesteigert werden. Der Zuwachs der Fusionsbreite beruht nicht auf einer Vergrößerung des sensorischen Anteils der Fusion, sondern auf einem vermehrten muskulären Ausgleichstonus. Nach längerem Training wären zweifellos noch größere Fusionsbreiten zu erwarten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind geeignet, die Zweckmäßigkeit orthoptischer Fusionsübungen auch in jenen Fällen von konkomitierendem Schielen zu erweisen, wo neben der Seitenabweichung Höhendivergenzen und Verrollungen bestehen. Die recht große vertikale und Verrollungs-Fusionsbreite macht auch verständlich, warum die nach Schieloperation häufig unphysiologische Reinsertion des tenotomierten Muskels — in einer Ansatzlinie, die zweifellos Höhendivergenzen und Verrollungen erzeugen kann — in der Regel durch Fusionsvorgänge ausgeglichen wird.

Literatur.

- AMES, A.: Amer. J. Physiol. Opt. **7**, 3 (1926). — BIELSCHOWSKY, A.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 6, H. 5, Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — DONDEES, F. C.: Pflügers Arch. **13**, 373 (1876). — GRAEFE, A. v.: Graefes Arch. **37**, 243 (1891). — HELMHOLTZ, H.: Handbuch der physiologischen Optik, 3. Aufl., Bd. 3, S. 34. Hamburg u. Leipzig: Leopold Voß 1910. — HERZAU, W.: Graefes Arch. **122**, 59 (1929). — HOFMANN u. BIELSCHOWSKY: Pflügers Arch. **80**, 1 (1900). — NAGEL, A.: Graefes Arch. **17**, 237 (1871). — TSCHERMAK, ARMIN v.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 6, H. 10. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936–1940. — Einführung in die physiologische Optik. München: J. F. Bergmann; Berlin u. Wien: Springer 1942.

Dr. LINA BERGER, Eidg. Militärsanatorium, Davos-Platz (Schweiz).

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. ENGELKING).

Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea.

(Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie
des Hornhautstoffwechsels.)

II. Mitteilung.

Die Bedeutung dehydrierender Fermentsysteme für die Pathologie der Cornea.

Von
WOLFGANG JAEGER.

Mit 7 Textabbildungen.

Die vorausgegangenen Untersuchungen (I. Mitteilung) konnten die Rolle der dehydrierenden Fermentsysteme im normalen Stoffwechsel der Hornhaut aufzeigen. Die zentrale Stellung der dehydrierenden Fermentsysteme im Ablauf der biologischen Oxydation macht es verständlich, daß Störungen der Dehydrierungsvorgänge auch schwere Veränderungen im Gewebe hervorrufen.

A. Literatur.

1. Bisherige Untersuchungen über den Einfluß von Giften auf die Sauerstoffaufnahme der Hornhaut.

Die Einwirkung von Giften speziell auf Dehydrasen der Cornea ist bis jetzt noch nicht systematisch untersucht worden. Doch erlauben die bisherigen Arbeiten über Sauerstoffaufnahme der Cornea bei Gift-einwirkung schon manchen Rückschluß auf das Dehydrasensystem.

HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD (1942) stellten nach Einwirkung von Chlorbutanol (ebenso wie nach Pantocain) eine Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme der Hornhaut fest. Gleichzeitig untersuchten sie an einem isolierten Fermentsystem den Einfluß dieser Substanzen auf das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem. Da hier Chlorbutanol und Pantocain ohne Einfluß waren, schlossen sie auf eine Schädigung des wasserstofftransportierenden Fermentsystems.

Die Hemmung der Sauerstoffaufnahme durch Cyanid wurde 1947 quantitativ von ROBBIE, LEINFELDER und DUANE untersucht und mit der bekannten Wirkung des Cyanid auf das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem erklärt.

Die ausgedehnten Untersuchungen der FRIEDENWALDSchen Schule (1948) über den Einfluß von Lost und Stickstofflost auf die Cornea kommen einer Untersuchung der Giftwirkung auf die Dehydrasen am nächsten: HERRMANN und HICKMANN (1948) stellten nach Lostvergiftung der Cornea fest, daß einer herabgesetzten Sauerstoffaufnahme ein verminderter Abbau von Lactat entspricht. Der Glucoseabbau bis zur Milchsäure verlief demgegenüber annähernd ungestört, so daß sich

die Wirkung von Lost durch Hemmung der Milchsäuredehydrase und anderer Dehydrasen in der Dehydrierungskette erklärt. Dieser Eingriff in den fermentativen Abbau der Milchsäure war feststellbar, bevor noch sonstige Veränderungen im Gewebe auftraten, so daß man in dieser Fermentschädigung die primäre Noxe bei Lostvergiftung sehen konnte.

2. Sauerstoffaufnahme der Cornea bei Lactoflavinmangel.

Dehydrierende Fermentsysteme im weiteren Sinne betrifft eine Untersuchung von LEE und HART (1944). Sie prüften die Sauerstoffaufnahme der Cornea an lactoflavinarm ernährten Ratten. Bekanntlich führt Lactoflavinmangel bei Ratten nach einer gewissen Latenzzeit zur interstitiellen Vascularisation der Cornea. LEE und HART fanden bei den Corneae dieser lactoflavinarm ernährten Tiere in einem frühen Stadium, vor Beginn der Vascularisation, eine deutlich herabgesetzte Sauerstoffaufnahme. Und zwar betraf diese Herabsetzung das Epithel der Cornea, während das Stroma in diesem Stadium noch keine Veränderung in seiner normalerweise schon sehr geringen Sauerstoffaufnahme zeigte. Später, nach Einwandern von Blutgefäßen und Zellen in das Parenchym, steigt die Sauerstoffaufnahme des Stromas stark an, so daß trotz weiterhin geringem Sauerstoffverbrauch des Epithels für die *gesamte* Cornea wieder *scheinbar normale* Werte gefunden werden.

Die Ursache des herabgesetzten Sauerstoffverbrauchs im Cornealepithel ist verständlich: Durch lactoflavinarme Ernährung läßt sich der Gehalt der Organe an Flavinenzymen stark reduzieren. Die Flavinenzyme sind aber ein wichtiges Glied in der Kette der dehydrierenden Fermente, indem sie den Wasserstoff der Dihydro-Codehydrasen auf das Cytochromsystem übertragen. So bedeutet also lactoflavinarme Ernährung ebenfalls einen störenden Eingriff in die Dehydrierungsvorgänge.

Das Phänomen der Hornhautvascularisation bei Lactoflavinmangel hat — obwohl es beim Menschen nur ausnahmsweise vorkommt (STERN 1949) — eine ausgedehnte Diskussion über die Pathogenese der Hornhautvascularisation angeregt. OFFRET und CHAUVET (1950) zeigen in ihrem Überblick über die Pathogenese der Hornhautvascularisation Beziehungen zu 1. Histaminausschüttung, 2. Gewebsasphyxie, 3. Lactoflavinmangel und 4. Ödem und Schwellung des Corneaparenchyms. Zweifellos ist für die Ausbreitung der Gefäße auf die Hornhaut nicht ein einzelner Faktor verantwortlich zu machen. Es liegt aber doch nahe, Gewebsasphyxie und Lactoflavinmangel unter einer Ursache als Schädigung des oxydativen Stoffwechsels zusammenzufassen. Das Einwachsen von Gefäßen ist dann als sinnvoller Kompensationsversuch der Natur zu verstehen, indem an Stelle der gewebeeigenen Oxydationssysteme Blutzellen herangebracht werden (JOHNSON und ECKHARDT 1940).

Die Verhältnisse bei Lactoflavinmangel zeigen aber auch eindrucksvoll, wie Vascularisation und zellige Infiltration die ursprünglichen Verhältnisse des Stoffwechsels im Gewebe verändern können. Es wird also bei den nachfolgenden Untersuchungen stets zu berücksichtigen sein, ob eventuell durch Vascularisation oder zellige Infiltration die Fermentaktivität gesteigert erscheint.

3. Beziehungen zwischen Dehydrasenhemmung und Entzündungsvorgängen.

Zwar wurde an der Cornea bis jetzt noch nicht versucht, die Beziehungen zwischen Dehydrasenaktivität und pathologischen Veränderungen des Gewebes experimentell nachzuweisen. Jedoch wurden an anderen Organen schon wiederholt derartige Beziehungen herausgefunden.

Zu diesem Zwecke können verschiedene Wege eingeschlagen werden:

a) Zunächst kann man von bekannten Krankheitsbildern ausgehen und Organe mit bekannten pathologisch-anatomischen Veränderungen auf ihre Dehydrasenaktivität untersuchen. So haben z. B. ZWEIFACH, BLACK und SHORR (1950) die Dehydrasenaktivität von Nierenschnitten bei Normalen und Hypertonikern miteinander verglichen.

b) Der umgekehrte Weg wurde verfolgt, indem man feststellte, welche Gifte in vitro die Dehydrasen schädigen und damit das klinische Vergiftungsbild verglich. Diese Methode wurde von FLECKENSTEIN (1950) besonders ausgearbeitet.

c) Schließlich lassen sich diese beiden Wege noch in der Weise verknüpfen, daß zunächst ein Fermentgift am lebenden Organismus angewendet wird. Die infolge dieser Vergiftung geschädigten Organe können dann wieder in vitro auf ihre Fermentaktivität geprüft werden. DOERR (1952) hat derartige Untersuchungen an Nieren und Pankreas durchgeführt, BECKER und QUADBECK (1950) am Zentralnervensystem, QUADBECK (1950) an der Leber.

Die ersten *grundlegenden Arbeiten über Dehydrasengifte* verdanken wir FLECKENSTEIN (1944 und 1950). Seine Untersuchungen nahmen ihren Ausgangspunkt vom Allylformiat, das von EPPINGER und seiner Schule zur experimentellen Erzeugung seröser Entzündungsprozesse verwendet wurde. FLECKENSTEIN stellte dabei nicht nur für das Allylformiat, sondern für eine Vielzahl schmerz- und entzündungserregender Stoffe fest, daß der Angriffspunkt dieser Gifte an dehydrierenden Fermenten, namentlich des Citronensäurecyclus, zu suchen ist. Zu den wirksamsten Giften dieser Art gehören Substanzen wie Allylsenfö, Akrolein und Chloracetophenon, die noch in 100 000fachen Verdünnungen speziell am Auge entzündungserregend wirken. Wer je mit diesen Stoffen gearbeitet hat, weiß, daß sie nicht umsonst „Augenreizstoffe“ genannt werden.

FLECKENSTEIN hat seine Beobachtungen systematisch weiter ausgebaut. Es fanden sich immer mehr Anhaltspunkte dafür, daß die Dehydrasenhemmung eine außerordentlich wichtige Möglichkeit der chemischen Schmerz- und Entzündungsauslösung darstellt.

Verständlicherweise sind nicht alle Schmerz- und Entzündungsgifte zugleich Dehydrasengifte. Es gibt sicher noch eine Reihe anderer Mechanismen, die ebenfalls Schmerzen und Entzündung hervorrufen. So verursachen z.B. Colchizin und Digitaliskörper *Entzündungen*, ohne daß in vitro für diese Stoffe eine Dehydrasenhemmung nachgewiesen werden könnte. Ähnlich ergeben intracutan injiziert z. B. Veratrin, Histamin und Nicotin *Schmerzempfindung*, ohne die Dehydrasen in vitro zu beeinträchtigen.

Es hat sich nämlich bis jetzt bei allen Giften, die *in vitro* die Dehydrasen der Endoxydation hemmen, *in vivo* eine Entzündungswirkung feststellen lassen. Voraussetzung ist natürlich, daß das Gift in die Zelle eindringen kann.

Wird durch Dehydrasenhemmung die Endoxydation der Milchsäure und Brenztraubensäure gestoppt oder zumindest gedrosselt, so laufen (ähnlich wie unter anaeroben Bedingungen) die glykolytischen Prozesse in gesteigertem Maße ab. Eine derart gesteigerte Glykolyse ist aber gerade ein Charakteristicum entzündlicher Prozesse.

Erwartungsgemäß bewirkt der damit verbundene vermehrte Anfall von Milchsäure und Brenztraubensäure eine *Gewebsacidose*. FRUNDER hat durch eine Spezialmethode mit Glaselektroden am eingegipsten Meerschweinchen diese Gewebsacidose *in vivo* messen können. Insbesondere AllylsenföI eignet sich gut zur Demonstration dieser entzündlichen Gewebsacidose. Das physiologische p_H der lebenden Zelle stellt sich nach der Methode von FRUNDER bei etwa 7,3 dar. Nach AllylsenföI-applikation setzt eine rasche Säurebildung ein, mit Verschiebung des p_H auf 6,2. Die Gewebsacidose wird hier — wohl von den im Gewebe vorhandenen Puffersystemen — abgefangen. Das p_H steigt wieder kurz auf normale Werte an und sinkt dann kontinuierlich bis auf einen Wert von ungefähr 6,4 ab. Mit dieser entzündlichen Acidose setzen nun auch die Gefäß- und Zellreaktionen ein, die das pathologisch-anatomische Bild der Entzündung bestimmen.

In jüngster Zeit hat MENKIN (1950) die bei der Entzündungsentstehung und beim Entzündungsablauf beteiligten fermentativen Vorgänge geschildert. Auch MENKIN hält daran fest, daß die Einwanderung von Entzündungszellen bedingt ist durch die lokale Acidosis im Gewebe, die ihrerseits wieder durch eine Störung im intermediären Kohlenhydratstoffwechsel hervorgerufen wird.

Große Schwierigkeiten entstanden jedoch, wenn man versuchte, die Dehydrasehemmung durch Entzündungsgifte *in vivo* zu messen. SAMETINGER (1931) hat am Ohr lebender Hunde die Wirkung von AllylsenföI auf den Gaswechsel geprüft und dabei in einer ersten Phase die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs mit gleichzeitigem Ansteigen der Kohlensäureabgabe gefunden. In einer 2. Phase steigt die Sauerstoffaufnahme auf übernormale Werte bei verminderter Kohlensäureabgabe. Dieser Versuch zeigt, daß jede exogene (wie auch jede endogene) Schädigung im lebenden Organismus sofort eine Reihe von Abwehrvorgängen auslöst. Bei der Prüfung der fermentativen Stoffwechselvorgänge können diese sekundären Veränderungen das Bild so stark verwischen, daß von der primären Störung, die den ganzen pathologischen Prozeß ins Rollen gebracht hat, nichts mehr zu erkennen ist, ja daß er womöglich in sein Gegenteil verkehrt zu sein scheint.

Das Arbeiten mit TTC begegnet in entzündlich veränderten Organen oder Organteilen denselben Schwierigkeiten wie die Untersuchung der Sauerstoffaufnahme. Durch den lebhaften dehydrierenden Stoffwechsel von zelligen Elementen werden Sauerstoffaufnahme und Formazanbildung vorgetäuscht, die dem fermentativen Geschehen im Gewebe allein gar nicht zukommen.

WACHSTEIN (1950), BETKE (1950), sowie SIEGERT, BRÜCKEL und RIED (1951) haben nachgewiesen, daß die polymorphkernigen Leukoeyten TTC stark zu reduzieren vermögen. Dabei liegen die Formazankristalle nicht intracellulär, sondern als Nadeln an der Zellmembran. Sie wandern auf diese Weise leicht in das umgebende Gewebe ab. So ist auch histologisch keine Differenzierung möglich, in welchen Gewebselementen das Formazan gebildet wird. Es entsteht der Eindruck, daß das Gewebe nach Applikation entzündungserregender Stoffe besonders stark reduzierende Eigenschaften besitze.

Aus diesem Grunde hat man nach *excidierten Organteilen* Ausschau gehalten, die bei intakter Zellstruktur sowohl den Giften als auch den Wasserstoffacceptoren zugänglich sind. In den Arbeiten von FLECKENSTEIN (1950) hat sich dabei Froschhaut bewährt. Die Froschhaut wurde in excidierter Form erst dem zu testenden Gift ausgesetzt, abgespült und dann auf ihre Fermentaktivität geprüft. Gegenüber den *in vitro*-Versuchen an homogenisiertem Gewebe war diese Methode schon ein wesentlicher Fortschritt in Richtung zur Reproduktion intravitale Bedingungen. Trotzdem konnte die Vergiftung an Froschhaut nicht *in vivo* durchgeführt werden, denn auch hier störten Gefäßsystem und zellige Infiltration in unkontrollierbarer Weise das Bild der nachher geprüften Fermentaktivität.

Dagegen bietet die *Cornea* besonders günstige Vorbedingungen für die Untersuchung von Giftwirkungen auf den Zellstoffwechsel: Sie besitzt keine eigenen Gefäße und doch einen aktiven Stoffwechsel. Demnach war zu erwarten, daß sich an der Cornea der primäre Angriffspunkt toxischer Substanzen am Zellstoffwechsel besonders gut erkennen läßt, ohne daß das Bild des Anfangsstadiums (wenigstens während der ersten Stunden) durch vasculäre oder celluläre Reaktionen verwischt wird.

B. Methode.

Die Einwirkung toxischer Substanzen auf dehydrierende Fermente der Cornea konnte in verschiedener Weise geprüft werden. Grundsätzlich bestanden 2 Möglichkeiten:

a) Die zu prüfenden Substanzen wurden *in vivo* in den Bindehautsack appliziert. Die Reaktion von Bindehaut und Hornhaut ließ sich daraufhin beobachten. Anschließend konnte die excidierte Hornhaut *in vitro* mit TTC untersucht werden. Wir führten diese Untersuchungen am Kaninchen aus, doch war die Zahl der Versuche verständlicherweise beschränkt, weil für jede zu prüfende Konzentration einer Substanz ein Kaninchen geopfert werden mußte.

b) Deshalb wurde der größte Teil unserer Ergebnisse in der Weise gewonnen, daß wir die zu testenden Substanzen *in vitro* auf das Hornhautgewebe in einer vorbereitenden Inkubation einwirken ließen. Diese Inkubation erfolgte ebenfalls in unseren modifizierten Thunberg-Röhrchen nach Durchströmung mit Stickstoff unter anaeroben Verhältnissen. Im

Anschluß an diese erste Inkubation erfolgte die Inkubation in TTC und die quantitative Bestimmung der gebildeten Menge Formazan (vgl. I. Mitteilung). An anderem Gewebematerial hatten dies in ähnlicher Weise z. B. FLECKENSTEIN (1950) mit Froschhaut, BECKER (1949) sowie BECKER und RAUSCHKE (1951) mit Herzmuskelstückchen, HÖLSCHER mit Mäuseascites-Tumorzellen ausgeführt.

Je nach Verwendung von ganzer überlebender Hornhaut oder von abradiertem Cornealepithel erfolgte unsere Untersuchung in verschiedener Weise. Es wurden stets Rindercorneae verwendet.

1. Überlebende Hornhaut.

Die frisch excidierte halbierte Cornea wurde zunächst in 3 cm³ der in ihrer Wirkung zu untersuchenden Lösung für 1 Std bei 37° C inkubiert. (Bei tierischen Giften betrug die Inkubationszeit 3 Std bei 30° C, entsprechend der längeren Anlaufzeit der toxischen Wirkung.) Nach Abschluß der Inkubation wurden die Corneae herausgenommen, in Pufferlösung ohne das Gewebe zu verletzen abgespült und dann in die schon vorbereiteten Röhrchen mit TTC (mit bzw. ohne Substrat) gegeben.

2. Cornealepithel.

Prüften wir die Wirkungen von Giften auf das Cornealepithel, so ließ sich das Gift nicht wieder abspülen, wie dies bei der ganzen überlebenden Cornea möglich war. Die Methode bei Verwendung von abradiertem Cornealepithel und von Epithelhomogenat unterschied sich deshalb etwas von unserem Verfahren an der überlebenden Cornea. Nach der anaeroben ersten Inkubation mit Giften (in 1,5 cm³) wurden das TTC (0,5 cm³) und die jeweils erforderlichen Substrate (0,5 cm³) zupipettiert. Die zu prüfenden Substanzen der ersten Inkubation wirkten also in Gegenwart von TTC noch weiter, wenn auch in stärkerer Verdünnung ($\frac{3}{5}$ der Ausgangskonzentration).

Unsere Konzentrationsangaben für Gifte beziehen sich auf die Konzentration während der ersten Inkubation vor Zusatz von TTC und Substraten. Dies war im Interesse eines besseren Vergleichs der Einwirkung derselben Substanz auf ganze Cornea, Epithel und Homogenisat erforderlich.

Die Anwendung von anaeroben Verhältnissen während der ersten Inkubation bedarf einer kurzen Begründung. In den Versuchen FLECKENSTEINS (1950 und 1951) mit homogenisierten ausgewaschenem Muskelbrei war ohne weiteres eine aerobe Giftinkubation möglich. Die gewebespezifischen Substrate waren ausgewaschen, der weitere Abbau intermediärer Stoffwechselprodukte damit lahmgelegt.

Im Falle der überlebenden Hornhaut handelt es sich aber um intaktes Gewebe, dessen Stoffwechsel während der Inkubation weiter abläuft. Wirken nun Gifte auf die Endoxydation ein, so kommt in den vergifteten Corneae eine gesteigerte Glykolyse in Gang, in den nicht vergifteten Corneae dagegen laufen die Stoffwechselvorgänge ungestört weiter. So haben sich bis zum Ende der Giftinkubation ganz verschiedene Ausgangssituationen eingestellt. Unter anaeroben Bedingungen dagegen laufen in jedem Falle, vergiftet oder nicht vergiftet, nur die Vorgänge der

anaeroben Glykolyse ab. Unterdessen haben die Gifte Zeit, auf die Dehydrasen einzuwirken.

Vergleicht man an unvergifteten Kontrollen den Einfluß von aerober und anaerober vorbereitender Inkubation, so besteht bei darauffolgender Untersuchung mit TTC nach einer Zeitspanne von 1 Std noch kein erkennbarer Unterschied zwischen den Inkubationsarten. Eine 3stündige anaerobe Inkubation bewirkt im Vergleich zur entsprechenden aeroben nur eine geringe Herabsetzung der Formazanbildung. Kurze anaerobe Inkubationen, wie wir sie benützten, werden demnach ohne nennenswerte Schädigung ausgehalten. Erst längere anaerobe Inkubationen wirken deutlich schädigend auf die Dehydrasen. Eine 12stündige anaerobe Inkubation bedeutet Hemmung von etwa 30%. Nach 24 Std besteht Hemmung von 50–60%. Nach 48 Std ist überhaupt keine Formazanbildung mehr zu finden.

Wie HERRMANN (1948) durch Untersuchung der Phosphate nach länger dauernden anaeroben Inkubationen nachweisen konnte, kommen diese Schädigungen durch Stillstand der glykolytischen Prozesse zustande. Die Phosphorylierung der Substrate kann nicht mehr in ausreichendem Maße ablaufen.

C. Ergebnisse.

Für verschiedene Gruppen von Substanzen prüften wir die Wirkung auf die Dehydrasenaktivität der Cornea. In erster Linie wurden dabei Substanzen berücksichtigt, die an der lebenden Hornhaut pathologische Veränderungen hervorrufen.

I. Einwirkung von Säuren und Laugen auf Dehydrasen der Cornea.

Schon die früheren Untersuchungen über Hitzeinaktivierung (Mitteilung I) hatten gezeigt, daß die dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea gemeinsam mit dem übrigen Gewebe durch Vorgänge allgemeiner physikalischer Natur zerstört werden können. Eine ähnliche *unspezifische Schädigung*, die das gesamte Gewebe betrifft, kann durch Einwirkung von Säuren und Laugen eintreten.

Das *klinische Bild der Säure- und Laugenverätzung* des Auges ist allgemein bekannt (THIES). YOSHIMOTO (1928) hat als erster systematisch für Säuren und Laugen den Zusammenhang zwischen Konzentration und Gewebsschädigung untersucht. Er hat Säuren und Laugen verschiedener Normalität in den Bindehautsack des Kaninchens eingeträufelt und anschließend die Veränderungen an Bindehaut und Hornhaut beobachtet. Eine noch exaktere Methode wurde von FRIEDENWALD, HUGHES und HERRMANN (1944) angewendet. Die einzelnen Substanzen wurden mit einem Tropfirrigator auf die durch Lidsperrer freigelegte Cornea des narkotisierten Kaninchens für 10 min aufgeträufelt. Im Bereich zwischen pH 2.0 und pH 12.0 kamen gepufferte und ungepufferte Lösungen zur Anwendung.

Es sollte mit unserer Versuchsanordnung untersucht werden, inwieweit die *dehydrierenden Fermentsysteme* der Cornea durch Einwirkung von Säuren und Laugen in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt werden. Wir ließen auf die Cornea in einer Versuchsreihe Säuren oder Laugen verschiedener Konzentrationen *ungepuffert* 1 Std einwirken. Für drei verschiedene Säuren (HCl, H_2SO_4 und HNO_3) und für 2 Laugen (NaOH und KOH) wurden die Konzentrationen $n/10$, $n/20$, $n/50$, $n/100$, $n/200$, $n/500$, $n/1000$ verwendet. Das Ergebnis für die anschließende Formazanbildung ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1. *Einfluß von Säuren und Laugen auf die dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea.*

Inkubation in ungepufferten Säuren und Laugen verschiedener Konzentration 1 Std bei 37° C. Anschließend mit Pufferlösung von p_H 7,2 abgespült. Dann 1 Std bei 37° C in TTC 5%₀₀ bei p_H 7,2. Prozentuale Hemmung im Vergleich zu Cornea mit Inkubation in 0,9%iger NaCl-Lösung. Mittelwerte aus 6 Versuchen.

	n/10	n/20	n/50	n/100	n/200	n/500	n/1000
HCl	100%	100%	100%	91,2%	29%	24%	27%
H ₂ SO ₄ . . .	100%	100%	100%	100%	88,2%	36%	20%
HNO ₃ . . .	100%	100%	100%	90,5%	46%	34%	—
KOH . . .	100%	100%	94,4%	23%	Steigerung (54%)	Steigerung (36%)	Steigerung (42%)
NaOH . . .	100%	79%	Steigerung (12%)	Steigerung (25%)	Steigerung (58%)	Steigerung (44%)	Steigerung (25%)

In einer zweiten Versuchsserie ließen wir die Cornea in Pufferlösungen von verschiedenem p_H inkubieren, bevor wir die Formazanbildung prüften. Wir verwendeten dazu in einem Bereich von p_H 2,0 bis p_H 9,0 den Universalpuffer nach TEORELL und STENHAGEN (nach HINSBERG-LANG), den auch FRIEDENWALD, HUGHES und HERRMANN (1944) für ihre Versuche am Kaninchen angewendet hatten. Werden die Corneae in dieser Pufferlösung für 1 Std inkubiert, so findet sich nach einer Inkubation in p_H 2,0 und 3,0 vollständige Hemmung der Formazanbildung. Inkubation in p_H 4,0 bedeutet Hemmung von 77%, p_H 5,0 von 60%, p_H 6,0 von 32%. Inkubation in p_H -Werten über p_H 7,0 bringt dagegen Steigerung der Formazanbildung: p_H 8,0 bewirkt Steigerung um 25%, p_H 9,0 um 20%.

Die p_H -Werte zwischen 3,6 und 5,4 prüften wir außerdem noch mit Inkubation in einem Essigsäure-Acetatpuffer (nach HINSBERG-LANG). Diese Pufferlösung wirkte noch stärker hemmend, so daß schon nach Inkubation in p_H -Werten von p_H 4,7 und darunter keine Formazanbildung mehr zu finden war.

Besprechung der Ergebnisse.

1. Wirkung von Säuren.

Im sauren Bereich verliefen unsere Versuche eindeutig. Bei Anwendung *ungepuffelter Säuren* bedeutet eine Inkubation in der Konzentration von n/1000 schon eine geringe Hemmung der Dehydrasenaktivität. Die 3 Säuren liegen in ihrer hemmenden Wirkung etwa auf gleicher Höhe. In den mittleren Konzentrationen hemmt H₂SO₄ etwas stärker als HCl und HNO₃. Eine irreversible Schädigung brachten H₂SO₄ bei n/100, HCl und HNO₃ bei n/50.

Vergleicht man jedoch die Wirksamkeit der Inkubation in Säuren mit der *Inkubation in sauren Pufferlösungen*, so stellt sich heraus, daß bei gleichem p_H die Pufferlösungen sehr viel mehr schädigen als die Säuren. So liegt z. B. das p_H von n/500 HCl, H₂SO₄ oder HNO₃ schon unter 2,0 —

bei einer Schädigung der Dehydrasen von lediglich 24—36%! Inkubation in Pufferlösungen von p_H 3,0 und darunter macht aber bereits eine 100%ige Hemmung der Formazanbildung.

Für diese Diskrepanz lassen sich 2 Gründe angeben:

a) Die Cornea besitzt eine gewisse *Eigenpufferung*, die FRIEDENWALD, HUGHES und HERRMANN (1944) quantitativ gemessen haben. Diese Pufferung kann sich gegen eine verdünnte Säurelösung wie z. B. eine $n/500$ HCl noch deutlich auswirken. Ist jedoch die Inkubationslösung auch selbst gepuffert, so kommt die Eigenpufferung der Cornea nicht dagegen auf.

b) Diese Eigenpufferung wäre aber noch nicht ausreichend, so große Unterschiede in der Wirkung der verdünnten Säuren und der Pufferlösungen zu erklären. Es bestehen außerdem noch große Unterschiede in der *Eiweißaffinität der einzelnen Anionen*. So bewirkt z. B. Sulfosalicylsäure bei p_H 5,5—6,0 Eiweißfällung, HCl dagegen bei p_H von unter 3,0 (FRIEDENWALD, HUGHES und HERRMANN (1946)). Es wird also je nach dem verwendeten Puffer noch eine verschieden starke Schädigung durch die Eiweißaffinität der vorhandenen Anionen im Puffer hinzukommen, wie wir dies auch am Unterschied unseres Universalpuffers zum Essigsäure-Acetatpuffer beobachten konnten.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der Wirkung von Säuren am lebenden Auge, so schädigen in unserem Versuch ebenso wie in vivo H_2SO_4 , HCl und HNO_3 etwa gleich stark, H_2SO_4 durchwegs etwas stärker als die anderen beiden. Die erforderlichen Konzentrationen liegen am lebenden Tier (namentlich bei der Methode nach YOSHIMOTO) höher, was bei der alkalischen Reaktion der Tränenflüssigkeit, dem sofort einsetzenden Tränenfluß und der kurzen Einwirkungsdauer am lebenden Auge ohne weiteres verständlich ist.

Ebenfalls besteht gute Übereinstimmung mit den Versuchen von FRIEDENWALD, HUGHES und HERRMANN (1944). Ähnlich wie an unseren Versuchen an der überlebenden Hornhaut ergab sich an der lebenden Hornhaut mit der Tropfirrigatormethode dieser Autoren ein deutlicher Unterschied zwischen gepufferten und ungepufferten Lösungen. Für ungepufferte Säuren beginnen am lebenden Kaninchenaugen die Schädigungen erst bei p_H 3,0 und steigen gegen p_H 2,0 an. Bei Verwendung von Pufferlösungen dagegen beginnt die Schädigung schon bei p_H 5,0 und steigt rasch gegen p_H 4,0 an.

Bei der Säureverätzung geht demnach die Schädigung der Dehydrasen mit der allgemeinen Schädigung des Gewebes etwa parallel. Wie schon erwähnt, handelt es sich dabei nicht um eine spezifische Hemmung. Die Dehydrasen sind lediglich von der allgemeinen chemischen Schädigung mitbetroffen. Und zwar beruht die Wirkung der Säuren auf *partieller oder totaler Eiweißdenaturierung*. Diese betrifft die Fermente sowohl durch Ausfällung ihrer Proteinkomponente, wie unter Umständen durch Abspaltung ihrer prosthetischen Gruppe. Für den klinischen Verlauf einer Verätzung kann es nicht gleichgültig sein,

daß auch die Fermente zerstört sind. Das Gewebe ist damit stärker betroffen als durch rein mechanische Gewebszerstörungen.

2. Wirkung von Laugen.

Auf der alkalischen Seite sind die Verhältnisse viel weniger übersichtlich. Nach *Inkubation in Laugen* von der Konzentration $n/10$ und darunter findet sich zwar totale Hemmung der Formazanbildung. Diese Konzentrationen verursachen aber schon makroskopisch schwere Gewebsveränderungen mit Aufquellung der Hornhaut. Bei einer Konzentration von $n/50$, die bei Säuren noch völlige Hemmung bewirkt, findet sich bei NaOH sogar eine geringe Steigerung der Formazanbildung. Durch *Inkubation in alkalischen Puffern* (bis p_H 9,0) konnte keine Hemmung der Formazanbildung erreicht werden, lediglich Steigerung verschiedenen Ausmaßes.

Somit besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen Formazanbildung und klinischem Bild bei Einwirkung von Laugen. Die Gefährlichkeit der Laugenverätzungen ist im Gegensatz zu den Säureverätzungen am Schicksal der dehydrierenden Fermente nicht zu erkennen. Das besonders gefürchtete Bild der Laugenverätzung beruht auf anderen chemischen Vorgängen, in erster Linie der Hydrolyse der Mucopolysaccharide der Cornea. Dabei entstehen anscheinend Spaltprodukte (Reduktinsäuren?), die die Formazanbildung beschleunigen. Erst bei hohen Konzentrationen und Auflösung des Gewebeverbandes bewirken auch Laugen eine totale Hemmung der Formazanbildung.

II. Orientierende Untersuchungen über die Wirkung von Cyanid und Monohalogenacetat.

Im Gegensatz zu der unspezifischen Schädigung der Fermente z. B. durch Hitze, Säuren und Laugen, kennt die Biologie spezifische Fermentgifte mit gezielten Wirkungen auf einzelne Glieder der Reaktionskette im Stoffwechselablauf. Wir prüften zunächst 2 dieser Fermentgifte bekannter Wirkungsweise orientierend mit unserer Methode.

1. Cyanid.

Cyanid hemmt bekanntlich den *eisenkatalytischen Anteil* der Atmung (Cytochrom-Cytochromoxydase-System), läßt dagegen die dehydrierenden Fermentsysteme unverändert. Die Sauerstoffaufnahme der Cornea wird durch Cyanid nach den Untersuchungen von ROBBIE, LEINFELDER und DUANE (1947) schon in einer 10^{-4} mol Lösung zu 50% in einer 10^{-3} mol Lösung zu 93% gehemmt. Auch die Nadi-Reaktion läuft nach Cyanidvergiftung nicht mehr ab. Die Formazanbildung in der *überlebenden Cornea* wurde dagegen durch Inkubation in $1/2$ iger

KCN-Lösung, die die Nadi-Reaktion und Sauerstoffaufnahme längst vollkommen hemmt, in keiner Weise beeinträchtigt.

Vergleicht man mit diesem wohlbekannten Angriffspunkt am Cytochrom-Cytochromoxydase-System das *klinische Bild* bei Applikation von Cyaniden in den Bindehautsack, so fallen die geringen lokalen Wirkungen auf. Selbst wenn eine 2—3%ige Lösung in den Bindehautsack eingeträufelt wird, so entsteht nur für wenige Minuten Wärmegefühl und geringe Hyperämie der Bindehautgefäße. Die Folgen der Applikation an Bindehaut und Hornhaut sind nicht Reizwirkungen, sondern Pupillenstörungen, Sehstörungen und Allgemeinvergiftungen.

2. Monohalogenacetat.

Der Angriffspunkt der Monohalogenacetate im Zellstoffwechsel ist durch eingehende Untersuchungen von LUNDSGAARD aufgeklärt und von zahlreichen Autoren bestätigt worden. Die Monohalogenacetate hemmen in erster Linie die *glykolytischen* Vorgänge. Bei dem verringerten Angebot von Lactat im Gewebe wird sekundär auch die Endoxydation herabgesetzt, jedoch stets in geringerem Umfang als die Glykolyse. FLECKENSTEIN (1950) hat mit diesen Substanzen an Froschhaut den charakteristischen Unterschied von starker Glykolysehemmung und geringer Atmungshemmung zeigen können.

In unserer Versuchsanordnung an *überlebender Cornea* mit TTC war diese Hemmung der Glykolyse nicht direkt meßbar. Sie war nur zu erschließen. Inkubation in Monojodacetat bringt in einer Konzentration von 1:500 noch keine Beeinträchtigung der Formazanbildung der Cornea. 1:100 dagegen setzt die Formazanbildung auf die Hälfte der unvergifteten Kontrollen herab. Durch Zugabe von Lactat als Substrat läßt sich diese Hemmung weitgehend wieder rückgängig machen. Dies beweist, daß die Zufuhr an Lactat, nicht aber die Dehydrasen der Endoxydation, durch die verwendete Monojodacetatkonzentration gehemmt wurden. HERRMANN und HICKMANN (1948) hatten dasselbe schon für die Sauerstoffaufnahme an der Cornea feststellen können.

Im *klinischen Bild* macht Monojodacetat bei Applikation in den Bindehautsack kaum Reizwirkungen. Ja, es wird sogar von manchen Untersuchern dazu verwendet, Entzündungsprozesse am Auge abzuschwächen (KÖHLER, SCHARF, MAUER und MÜNICH 1951).

III. Untersuchungen an Entzündungsgiften.

Unter den entzündungserregenden Substanzen wählten wir für unsere Versuche die verschiedensten Gruppen aus. Das besondere Interesse der Augenheilkunde bestimmte die Wahl aus der Fülle der Möglichkeiten.

Als organische Entzündungsgifte bekannter chemischer Konstitution boten sich die *Augenreizstoffe* an. FLECKENSTEIN hatte die Toxicität dieser Substanzen für dehydrierende Fermentsysteme an Bäckerhefe, Froschhaut, Ratten- und Froschmuskelpulver aufgefunden und zu der entzündungserregenden Wirkung bei intracutaner Injektion in Beziehung gesetzt. Es erschien nun verlockend an *ein und demselben Organ* die in vitro gefundenen Störungen im Zellstoffwechsel mit den Schmerz- und Entzündungswirkungen in vivo zu vergleichen.

Im Anschluß daran prüften wir *tierische Entzündungsgifte* (Bienengift und verschiedene Schlangengifte). Aus der Gruppe der anorganischen entzündungserregenden Substanzen wählten wir das *Kupfer* aus. Als letzte Gruppe untersuchten wir einige *Bakterientoxine*, deren entzündungserregende Wirkung aus der Klinik bekannt ist.

1. Organische Verbindungen bekannter chemischer Konstitution.

Schon bei feiner Verteilung in der Luft rufen Akrolein, Allylsenföhl und Chloracetophenon Stechen und Brennen an der Conjunctiva sowie vermehrte Tränensekretion hervor. Pipettiert man Lösungen dieser Substanzen *in den Bindehautsack von Kaninchen* und läßt sie in dieser Weise direkt auf Bindehaut und Hornhaut einwirken, so geben die Tiere schon bei Anwendung hoher Verdünnungen durch Abwehrbewegungen und Zappeln Zeichen des Schmerzes. Bei etwa denselben Verdünnungen tritt Injektion der Conjunctiva bulbi et tarsi als erstes Zeichen einer Bindehautreizung auf (Grenzverdünnungen in Tabelle 2). Höhere Konzentrationen führen zu Chemosis, zur Auflockerung und diffusen Trübung des Hornhautepithels und schließlich zu einer schweren Keratitis (Abb. 1 und 2).

Lediglich für *Formaldehyd*, den wir noch in die Reihe der schmerz- und entzündungserregenden Substanzen mit aufnahmen, liegen die Konzentrationen höher. Hornhautbeteiligung läßt sich nur bei Konzentrationen von 2% und darüber erzielen.

Tabelle 2. *Schmerz- und Entzündungserregung am Kaninchenauge durch Augenreizstoffe.*
0,3 cm³ in den Bindehautsack des fixierten Kaninchens pipettiert. Einwirkungs-
dauer 1 min.

Grenzverdünnung für	Akrolein	Allylsenföhl	Chloracetophenon	Formaldehyd
Schmerzauslösung (Abwehrbewegungen, Zappeln) . .	1:50000 bis 1:100000	1:200000	1:200000	1:5000 bis 1:10000
Konjunktivale Injektion . .	1:50000 bis 1:100000	1:200000	1:200000	1:10000
Chemosis	1:2000	1:5000 bis 1:10000	1:5000	1:2000
Keratitis (erstes Auftreten einer Hornhauttrübung) .	1:500	1:500 bis 1:1000	1:500 bis 1:1000	1:50

TTC-Versuche. In Parallele zu diesen Versuchen am Auge des lebenden Kaninchens prüften wir dieselben Substanzen am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel (Tabellen 3—5) und an der überlebenden Cornea (Tabelle 6). Durchgehend fanden wir in allen unseren Versuchen eine starke Hemmung der dehydrierenden Fermente der Hornhaut. Namentlich am homogenisierten Epithel sind die geprüften Substanzen noch in hohen Verdünnungen wirksam. An der überlebenden Hornhaut sind höhere Konzentrationen erforderlich. Die intakte Zellmembran bereitet offensichtlich dem Eindringen der Gifte in das Zellinnere Schwierigkeiten. Aus diesem Grunde liegen die Grenzverdünnungen am homogenisierten Epithel bei 1:100000 bis 1:200000, an der überlebenden Cornea dagegen bei etwa 1:10000.

Die einzelnen Dehydrasen des ausgewaschenen Cornealepithels zeigen in ihrer Empfindlichkeit gegenüber den entzündungserregenden Giften weitgehende Übereinstimmung mit den Dehydrasen des Muskelbreis (FLECKENSTEIN). Gegenüber höheren Konzentrationen sind sie etwas empfindlicher als der Muskelbrei. So wird z. B. die Citronensäuredehydrierung von Akrolein und Chloracetophenon schon in einer Verdünnung von 1:20000 völlig gehemmt, während am Muskelbrei die Hemmung 75—90% beträgt. Gegenüber niedrigen Konzentrationen ist Cornealepithel umgekehrt etwas weniger empfindlich als der Muskelbrei. Auch unterscheiden sich die einzelnen Gifte in ihrer Wirkungsstärke. Formaldehyd zeigt für Bernsteinsäure- und Citronensäuredehydrierung eine geringere, für Milchsäuredehydrierung eine etwas höhere Toxicität als die anderen Gifte.

Unsere Befunde an dehydrierenden Fermenten der Cornea erlauben einen Vergleich mit den Ergebnissen, die an anderem Gewebematerial gewonnen wurden und mit der Giftwirkung dieser Substanzen am Auge des Kaninchens.

Akrolein, Allylsenöl und Chloracetophenon verhalten sich einheitlich: Die eben noch wirksamen Grenzkonzentrationen zur Hemmung der Milchsäure-, Citronensäure- und Bernsteinsäuredehydrierung am homogenisierten ausgewaschenen Hornhautepithel liegen in derselben

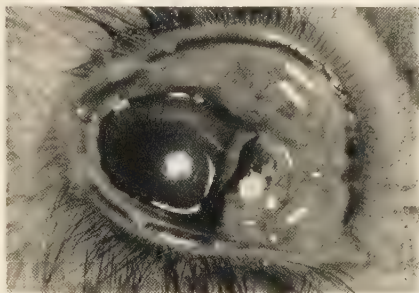


Abb. 1. Akrolein 1:500. 18 Std nach Giftdosis. Schwere Chemosis. Hämorrhagische Conjunctivitis. Schleimig-eitrige Sekretion. Beginnende Keratitis.

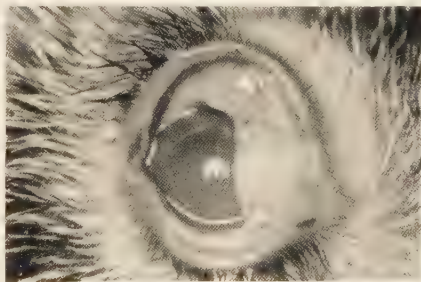


Abb. 2. Akrolein 1:500. 36 Std nach Giftdosis. Keratitis ist weiter fortgeschritten. Diffuse Trübung der unteren $\frac{2}{3}$ der Cornea.

Tabelle 3. *Hemmung der Milchsäuredehydrase durch Augenreizstoffe.*

Cornealepithel abradirt und homogenisiert. 1mal ausgewaschen. Giftinkubation 1 Std bei 37° C. Stickstoff. Anschließend 1 Std Inkubation mit TTC 5₀₀ und Natriumlactat 0,2 mol bei 37°. Stickstoff. Hemmung in Prozent. Die giftfreien Kontrollen wurden in physiologischer NaCl-Lösung inkubiert. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:200000
Akrolein	100%	46%	40%	29%	16%	0—10%	0
Allylsenfö.	—	—	35%	—	—	30%	—
Chloracetophenon . .	100%	80%	75%	40%	32%	0—15%	0
Formaldehyd	100%	100%	100%	82%	40%	15%	0

Tabelle 4. *Hemmung der Citronensäuredehydrase durch Augenreizstoffe.*

Cornealepithel abradirt und homogenisiert. 1mal ausgewaschen. Giftinkubation 1 Std bei 37° C. Stickstoff. Anschließend 1 Std Inkubation mit TTC 5₀₀ und citrat 0,2 mol bei 37°. Stickstoff. Hemmung in Prozent. Die giftfreien Kontrollen wurden in physiologischer NaCl-Lösung inkubiert. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:200000
Akrolein	100%	100%	100%	100%	60%	32%	0
Allylsenfö.	—	—	69%	—	—	—	—
Chloracetophenon . .	100%	100%	100%	100%	52%	20%	0
Formaldehyd	fast 100%	87%	75%	68%	39%	7%	0

Tabelle 5. *Hemmung der Bernsteinsäuredehydrase durch Augenreizstoffe.*

Cornealepithel abradirt und homogenisiert. 1mal ausgewaschen. Giftinkubation 1 Std bei 37°. Stickstoff. Anschließend 1 Std Inkubation mit TTC 5₀₀ und Na-Succinat 0,2 mol bei 37°. Stickstoff. Hemmung in Prozent.

Die giftfreien Kontrollen wurden in physiologischer NaCl-Lösung inkubiert. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:200000	1:500000
Akrolein	100%	100%	100%	88%	55%	45%	29%	0
Allylsenfö.	fast 100%	73%	56%	28%	6%	0%	—	—
Chloracetophenon . .	100%	100%	95%	61%	18%	13%	—	—
Formaldehyd	100%	83%	31%	8%	0	0	0	0

Tabelle 6. *Augenreizstoffe an ganzer überlebender Cornea.*

Giftinkubation 1 Std bei 37°. Stickstoff. — Anschließend Cornea abgespült und Inkubation in TTC 5₀₀ 1 Std bei 37°. Stickstoff. Mittelwerte aus 6 Versuchen.

	1:100	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	1:50000
Allylsenfö.	—	—	60%	28%	26%	0—15%	—	—
Akrolein	100%	53%	33%	18%	0—5%	—	—	—
Chloracetophenon . . .	—	—	—	49%	28%	18%	0—10%	—
Formaldehyd	100%	—	69%	64%	—	28%	25%	0—10%

Größenordnung wie die schmerz- und entzündungserregenden Verdünnungen am Kaninchenauge. Sie entsprechen auch den Verdünnungen, die FLECKENSTEIN für die Hemmung der Sauerstoffaufnahme an Muskelbrei und Froschhaut und für die Hemmung der Formazanbildung im Muskelbrei eben noch wirksam gefunden hat.

Eine Chemosis dagegen entsteht erst bei sehr viel stärkerer Schädigung der dehydrierenden Fermente. Am homogenisierten Epithel führt die chemosisbewirkende Konzentration schon zu völliger Hemmung an der überlebenden Hornhaut zu einer Hemmung von 20—30%. Erst wenn die Konzentration der Gifte so hoch ist, daß auch an der überlebenden Hornhaut mehr als die Hälfte der Dehydrasenaktivität ausgefallen ist, tritt eine Keratitis auf.

Anders dagegen verhält sich *Formaldehyd*. Am Kaninchenauge wirkt er viel weniger entzündungshemmend als nach der Dehydrasenhemmung in vitro anzunehmen wäre. Auch Formaldehyd bewirkt Schmerz, conjunctivale Injektion und Keratitis. Die erforderliche Konzentration beträgt jedoch jeweils das 10fache der anderen Entzündungsgifte. Lediglich die Chemosis tritt schon in derselben Konzentration auf wie beim Akrolein. Eine Erklärung dieses besonderen Verhaltens von Formaldehyd kann noch nicht gegeben werden. Schwierigkeiten des Eindringens durch die intakte Zellmembran scheinen für Formaldehyd nicht zu bestehen, denn an der überlebenden Hornhaut ist er sogar etwas stärker wirksam als die übrigen Gifte. Dagegen ist zu berücksichtigen, daß Formaldehyd im Gegensatz zu den anderen Entzündungsgiften Eiweißfällung bewirkt und so als Adstringens zugleich entzündungshemmende Eigenschaften besitzt.

Abgesehen von noch ungeklärten Einzelheiten hat sich demnach in unseren Versuchen gezeigt, daß der entzündungserregenden Wirkung der Augenreizstoffe an der lebenden Hornhaut eine Dehydrasenhemmung an der Hornhaut in vitro entspricht.

2. Tierische Gifte (*Bienengift und Schlangengifte*).

Während ein Zusammenhang zwischen Dehydrasenhemmung und örtlicher Reizwirkung für chemische Gifte seit knapp einem Jahrzehnt bekannt ist, wußte man bis vor kurzer Zeit über den Wirkungsmechanismus der tierischen Entzündungsgifte noch nichts. In den letzten Jahren hat FLECKENSTEIN nachweisen können, daß auch Bienengift und eine Reihe von Schlangentoxinen hochwirksame Gifte für dehydrierende Fermente der Zelle sind, während das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem und die Glykolyse nicht beeinträchtigt werden. Es erhob sich die Frage, ob bei tierischen Giften ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Dehydrasenhemmung und Entzündungserregung bestehe.

Entzündliche Veränderungen durch *Bienengift* sind auch am Auge des Menschen bekannt. Zusammenstellungen über Bienenstichverletzungen des Auges finden sich bei LEWIN und GUILLERY und bei WAGENMANN. Die Krankengeschichte eines eigenen Patienten sei kurz berichtet:

Karl G., 31 Jahre. Am 20. 6. 51 von Biene in die linke Hornhaut gestochen. Kommt 2 Std nach Verletzung in die Klinik mit schwerem entzündlichem

Lidödem, Chemosis und gemischter Injektion. Die Spitze des zweigeteilten Bienenstachels steckt noch in der Hornhaut, ohne zu perforieren. Um den Stachel leichte Quellung des Hornhautparenchyms. Vorderkammer tiefer als normal, Hyperämie der Iris, Reizmiosis. In den nächsten Tagen entwickelt sich eine schwere Keratitis mit diffuser Trübung des stark verdickten Parenchyms, Descemetfalten und schwerem Epithelödem. Visus: Handbewegungen vor dem Auge. — Nach 12 Tagen immer noch reichlich Descemetfalten. Das Hornhautinfiltrat ist etwas nach unten abgesunken. Von unten her einige interstitielle Gefäße. — Nach 22 Tagen Hornhaut bis auf ein scheibenförmiges Infiltrat im unteren Hornhautdrittel wieder klar. Depigmentierung der Iris. Ausgeschwemmtes Irispigment an Hornhautrückfläche und auf Linsenoberfläche. — Nach 2 Monaten Hornhaut bis auf Macula an Stichstelle wieder klar. Depigmentierung der Iris hat weiter zugenommen. Die unteren $\frac{2}{3}$ der Iris sind völlig depigmentiert. Visus 5/5.

Durch eine ähnliche Krankengeschichte angeregt hat HUWALD (1904) versucht, experimentell eine Keratitis hervorzurufen, indem er lebende Bienen auf die Hornhaut von Kaninchen aufsetzte und stechen ließ. Diese Methode ist jedoch umständlich und nicht genau dosierbar, da der Inhalt der Giftdrüsen einzelner Bienen ganz unterschiedlich groß ist.

Daß auch *Schlangengifte* schwere Augenentzündungen hervorrufen können, ist bei uns weniger bekannt. Für eine bestimmte Gruppe von Schlangen, die sog. Speischlangen, ist es jedoch geradezu die Kampfmethod der Wahl, den Gegner dadurch hilflos zu machen, daß sie ihm ihr Giftsekret in die Augen spucken. Immer wieder wird beschrieben (LEWIN und GUILLERY, RODENWALDT 1912, KOCH und SACHS 1927, SCHUNK DE GOLDFIEM 1931), mit welcher unglaublicher Sicherheit die Tiere auf die Augen ihres Opfers zielen. Schützt man den Kopf durch eine vorgehaltene Glasplatte und nähert sich diesen Speischlangen, so kann man beobachten, wie das Gift auf mehrere Meter in doppeltem Strahl genau in Richtung auf die Augen des Gegners gespritzt wird. Die Speischlangen gehören zu der Gruppe der Colubriden. In erster Linie sind bekannt die afrikanische Kobra und *Sepeidon haemachates*.

Eine ausführliche Beschreibung derartiger *Speischlangenverletzungen bei Menschen* gibt RIDLEY (1944). Gelangt das Gift ins Auge, so entwickelt sich unter starken Schmerzen eine schwere Conjunctivitis mit Chemosis und Tränenfluß. Nach einigen Stunden wird das Cornealepithel ödematös. In den nächsten Tagen findet sich zunehmendes Ödem des Parenchyms, Keratitis bullosa und partieller Epithelverlust. Stark verzögerte Epithelregeneration mit rezidivierenden Erosionen. Abheilung erfolgt meist erst nach 3 Wochen oder später.

Solche Augenverletzungen lassen sich *tiereexperimentell* ohne Schwierigkeiten erzeugen. Bei Schlangengiften kann sogar der natürliche Verletzungsmechanismus nachgeahmt werden. 0,3 cm³ der Giftlösungen werden in den Bindehautsack von Kaninchen pipettiert und unter Anheben des Unterlides 1 min auf die gesamte Bindehaut und Hornhaut zur Einwirkung gebracht. Auch für Bienengift wählten wir dieselbe Versuchsanordnung wie bei Schlangengiften und pipettierten die Giftlösungen in den Bindehautsack.

Das Bild einer *Bienengiftkeratitis* beim Kaninchen sei kurz beschrieben: Nach einmaliger Gabe von Bienengiftlösung 1:200 ($0,3 \text{ cm}^3$) entwickelt sich eine schwere conjunctivale Injektion, Chemosis und Tränenfluß. Ein zunächst wäßriges Sekret wird in den nächsten Stunden zunehmend schleimig-eitrig. Die Hornhaut ist während der ersten 10 Std noch klar durchsichtig (Abb. 3). Erst 1 Tag nach Giftgabe findet sich diffuse hauchige Trübung der Hornhaut.

Die Chemosis ist zu diesem Zeitpunkt schon etwas zurückgegangen. Im Bindehautsack massenhaft eitriges Sekret (Abb. 4).

Im histologischen Bild (Untersuchung von 2 Augen, Enucleation 1 Tag nach Giftgabe) sind an der Bindehaut die oberflächlichen Schichten des Epithels desquamiert. Im subconjunctivalen Gewebe liegen leukocytaire und lymphocytaire Infiltrationen. Auch die hyperämischen Limbusgefäße führen reichlich Leukozyten. — Die Hornhaut erscheint etwa auf das $1\frac{1}{2}$ -fache verdickt. Das Epithel ist auf der ganzen Hornhaut erhalten, lediglich die oberflächlichste Zellschicht ist nekrotisch. Teilweise hängen die Zelltrümmer noch als Fetzen auf der Unterlage fest, teilweise sind sie durch Lider und Nickhaut zu Häufchen zusammengeschoben. Die übrigen Epithelzellen sind etwas aufgequollen. Die Zellkerne sind jedoch ohne erkennbare Veränderungen. — Im Hornhautparenchym sind sämtliche Hornhautzellen zugrunde gegangen. In den mittleren Schichten findet sich dichte leukocytaire Infiltration. Dabei bleiben die oberflächlichsten Schichten des Parenchyms frei von Entzündungszellen. Stromalamellen sind hier nicht zu erkennen, sie scheinen durch Giftwirkung zerstört zu sein. Histiocyten fehlen zunächst noch völlig. — Das Endothel ist überall intakt. Die tieferen Teile des Auges zeigen keine entzündlichen Erscheinungen.

Während der kommenden Tage verschwindet die Chemosis, die Sekretion läßt nach. Dagegen nimmt die Hornhauttrübung stark zu. Iris und Pupille sind kaum mehr zu erkennen. Das ganze Parenchym ist aufgequollen und milchig getrübt, das Epithel größtenteils defekt. Am Limbus finden sich die ersten Zeichen einer beginnenden Vascularisation (Abb. 5).

Histologisch (Untersuchung von 2 Augen, Enucleation 6 Tage nach Giftgabe): Das Hornhautepithel ist an den meisten Stellen zugrunde gegangen. Auch die nach

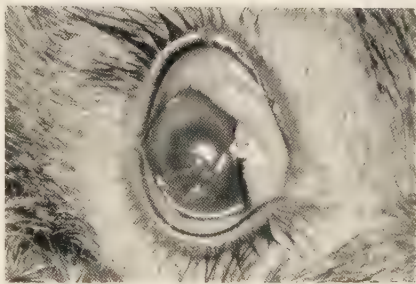


Abb. 3. Bienengift 1:200. 2 Std nach Giftgabe. Starke Chemosis und Schleimsekretion.

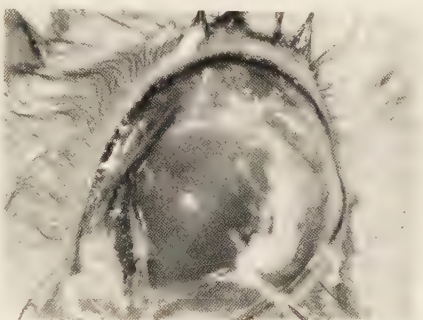


Abb. 4. Bienengift 1:200. 1 Tag nach Giftgabe. Schwere eitrige Conjunctivitis. Beginnende Keratitis.

1 Tag noch kaum veränderte Basalzellschicht des Epithels ist größtenteils abgestoßen. Die Regeneration des neuen Epithels ist stark verzögert. Das Epithel haftet nicht mehr richtig auf dem Parenchym. Es finden sich arkadenförmige Abhebungen des Epithels vom Stroma (Keratopathia bullosa). Im Parenchym erkennt man die Anfänge einer interstitiellen Vascularisation. Die Gefäße liegen in den mittleren Schichten des Parenchyms bis zu 2 mm vom Limbus entfernt. Die

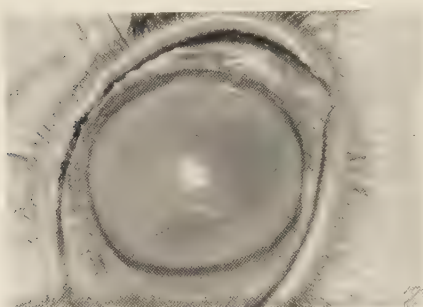


Abb. 5. Bienengift 1:200. 6 Tage nach Giftgabe. Vollbild einer schweren Keratitis. Beginnende Vascularisation vom Limbus her.

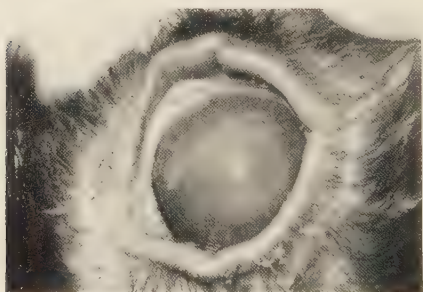


Abb. 6. Bienengift 1:200. 11 Tage nach Giftgabe. Weiter fortschreitende Vascularisation.

tiefen und die oberflächlichen Parenchymschichten sind frei von Gefäßen. Die Leukocyten haben nur wenig zugenommen. Stromazellen fehlen noch völlig. Noch keine Histiocyten. Die Quellung des Parenchyms in den schon vascularisierten Gebieten ist zurückgegangen. — Im Kammerwinkel einzelne Leukocyten. Sonst keine Mitreaktion der tieferen Augenteile.

In der 2. Woche schreitet die Vascularisation weiter zum Hornhautzentrum vor. Auch die Trübung wird noch dichter. Von der Iris ist nichts mehr zu sehen. Entquellung der schon vascularisierten Partien. In der 3. Woche hat die Vascularisation auf die zentralen Hornhautpartien übergreifen (Abb. 6).

Histologisch (Untersuchung von 4 Augen, Enucleation nach 17 Tagen): Das Epithel ist bis auf wenige kleinere Defekte wieder intakt. Das Haften des Epithels macht mimer noch erhebliche Schwierigkeiten. Häufig finden sich subepitheliale Hohlräume. — Die Gefäße im Parenchym lassen nur noch

die zentralsten Partien frei. Mit den Gefäßen kommen nun auch Wanderzellen. Dagegen ist die leukocytaire Infiltration des Stromas etwas zurückgegangen.

Die Peripherie der Hornhaut hellt sich in den nächsten Wochen zusehends auf. Nach 6 Wochen sind die Randpartien wieder klar. Die Gefäße erreichen das Zentrum. Die kleineren Gefäße in der Peripherie sind schon wieder kollabiert. Nach 2 Monaten ist nur noch eine zentrale vascularisierte Macula vorhanden, die in den nächsten Wochen auch noch verschwindet.

Toxin von Kobra und von Sepedon haemachates wirken analog wie oben für Bienengift beschrieben. Lediglich mußten, um so schwere Veränderungen hervorzurufen, etwas höhere Konzentrationen eingeträufelt werden. Kobra 1:200 und Sepedon haemachates 1:200 führten noch nicht zur Vascularisation.

In der beschriebenen Weise prüften wir am Auge des Kaninchens die Reihenfolge der Toxizität für Bienengift und 12 verschiedene Schlangengifte. In einer gemeinsamen Untersuchung mit FLECKENSTEIN (1952) ist über die Ergebnisse berichtet worden. Es zeigte sich, daß Bienengift, Kobra- und Sepedon haemachates-Toxin als stärkste Dehydrasengifte auch am Auge die schwersten entzündlichen Erscheinungen verursachen. Dagegen sind die schwachen Dehydrasengifte wie z. B. das Gift mancher Klapperschlangen (*Crotalus terrificus* und *Crotalus horridus*) oder das Gift der Puffotter (*Bitis arietans*) ohne Reizwirkung am Auge.

So konnte mit dieser Übersicht über eine größere Zahl von Giften schon ein Parallelismus zwischen Dehydrasenhemmung und Entzündungserregung wahrscheinlich gemacht werden. Nicht befriedigend war dabei lediglich, daß die zueinander in Beziehung gesetzten Phänomene Entzündungserregung und Dehydrasenhemmung an ganz verschiedenem biologischen Material gewonnen waren: Die Entzündung am Auge des Kaninchens, die Dehydrasenhemmung am ausgewaschenen homogenisierten Froschmuskelsbrei. Aus diesem Grunde untersuchten wir 4 dieser Gifte noch an Hornhautgewebe, um auch hier am gleichen Organ die Giftwirkungen studieren zu können.

Einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Keratitis in vivo und Hemmung von Dehydrasen an der überlebenden Hornhaut zeigt Tabelle 7. Für Bienengift, Kobra und Sepedon haemachates geht der Grad der Keratitis und die Hemmung der Dehydrasen parallel. Ammodytestoxin, das in vivo keine Keratitis hervorruft, brachte auch an der überlebenden Hornhaut keine Minderung der Dehydrasenaktivität. Dies war insofern verwunderlich, als Ammodytestoxin am Muskelbrei starke Dehydrasenhemmung bewirkte. Homogenisierte man aber das Cornealgewebe, so fand man ebenfalls Dehydrasenhemmung. Am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel ist Ammodytestoxin bis zu Verdünnungen von 1:100000 wirksam. Die Bedeutung der Zellmembran für die Unterschiede in der Giftwirkung ist daraus zu erkennen. Es scheint uns bewiesen, daß Ammodytestoxin am Auge die intakte Zellmembran

Tabelle 7. Entzündungserregende und dehydrasenhemmende Konzentrationen von Bienengift, Kobragift und Sepedon haemachates.

Entzündungserregung an der Kaninchencornea. Dehydrasenhemmung an überlebender Rindercornea.

Toxin	Konzentration	Grad der Keratitis	Dehydrasenhemmung nach Giftinkubation
Bienengift	1: 200	++++	100%
	1: 500	++	77—87%
	1:1000	(+)	50—70%
Cobra	1: 200	+++	98—100%
	1: 500	+	75—88%
Sepedon.	1: 200	++	90—95%
	1: 500	+	77—80%
Ammodytes	1: 200	0	0

nicht passieren kann. Eine scheinbare Diskrepanz zwischen Dehydrasenhemmung und Entzündungserregung ist damit aufgeklärt.

Eine ähnliche Beobachtung machte schon BONSMANN (1942 und 1943): Bei rektaler Applikation beim Meerschweinchen können die großen Moleküle der Viperidengifte (Ammodytes) — im Gegensatz zu den Colubridengiften (Kobra und Sepedon haemachates) mit geringerer Molekülgröße — die Schleimhaut nicht durchdringen.

Auch für *Bienengift* und *Kobragift* stellt die intakte Zellmembran ein deutlich erkennbares Hindernis dar. Die Hemmung der dehydrierenden Fermente am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel erfolgt für Bienengift noch bis in millionenfache Verdünnung (Tabelle 8), für Kobragift bis in 100000fache Verdünnung (Tabelle 9). An der überlebenden Cornea dagegen liegt die Grenze der dehydrasenhemmenden Wirksamkeit bei etwa 1:10000. Dementsprechend tritt auch am lebenden Auge eine Keratitis erst bei Konzentration 1:5000 auf. Es findet sich also bei diesen tierischen Giften ein ähnliches Verhalten wie bei den beschriebenen Entzündungsgiften. Die überlebende Cornea erfordert etwa 100mal höhere Konzentration als das homogenisierte ausgewaschene Cornealepithel. Ähnlich hatten auch schon FLECKENSTEIN, TIPPELT und KRONER an intakter Froschmuskulatur und Froschhaut erst bei sehr viel stärkeren Konzentrationen eine Dehydrasenhemmung aufgefunden als bei homogenisiertem Material.

Tabelle 8. *Hemmende Wirkung von Bienengift auf Dehydrasen des homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithels.*

Prozentuale Hemmung im Vergleich zu unvergifteten Kontrollen. Bienengift ungereinigt.

Giftinkubation 1 Std TTC 5‰. Temperatur 37°, Inkubation mit TTC 2 Std. Mittelwerte von 4 Versuchen.

	1:10 000	1:20 000	1:50 000	1:100 000	1:500 000	1:1 Mill.	1:5 Mill.	1:10 000 000
Bernsteinsäuredehydrierung .	100%	100%	95%	79%	64%	52%	23%	18%
Citronensäuredehydrierung .	—	—	—	72%	30%	—	—	—
Milchsäuredehydrierung .	—	—	100%	83%	79%	35%	—	—

Tabelle 9. *Hemmende Wirkung von Kobragift auf Bernsteinsäuredehydrase des homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithels.*

Prozentuale Hemmung im Vergleich zu unvergifteten Kontrollen. Kobragift ungereinigt. Giftinkubation 1 Std TTC 5‰. Temperatur 37°. Inkubation mit TTC 2 Std. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	1:1000	1:5000	1:10 000	1:50 000	1:100 000	1:500 000	1:1 Mill.
Bernsteinsäuredehydrase	100%	82%	51%	32%	26%	0	0

Schließlich mußte noch durch besondere Versuche geklärt werden, ob die *Hemmung dehydrierender Fermente den entzündlichen Veränderungen zeitlich vorangeht*; denn nur dann konnte eine Dehydrasenhemmung als auslösender Faktor für die Entzündung in Frage kommen. Wie schon beschrieben, bleibt die Hornhaut in den ersten Stunden nach Giftgabe zunächst klar und unverändert, während an der Bindehaut die entzündlichen Reaktionen schon in vollstem Gange sind. Zu diesem Zeitpunkt mußte eine Untersuchung der Dehydrasenaktivität der Hornhaut erfolgen.

Versuch: 2 Std nach Bienengift 1:200 wurden bei noch klarer Hornhaut und intaktem Epithel bei sonst schweren entzündlichen Erscheinungen der Bindehaut (Abb. 3) die Augen enucleiert, die Corneae excidiert und auf ihre Dehydrasenaktivität im TTC untersucht (1stündige Inkubation bei 37° C, TTC 0,5%ig). Dabei zeigte sich *totale Hemmung der gesamten Dehydrasenaktivität*. *20 Std* später ist die Hornhaut im klinischen Bild viel schwerer verändert (Abb. 4). Trotzdem ist *schon wieder Formazanbildung vorhanden*. Die genaue Prüfung der Corneae zeigt jedoch, daß die Formazanbildung im Parenchym abläuft, also von den dort eingewanderten Entzündungszellen geleistet wird. Noch auffallender ist dies *6 Tage* nach Giftgabe. Diese vollkommen getrübbte, milchig-weiße Cornea (Abb. 5) hat schon wieder $\frac{1}{4}$ *der normalen Formazanbildung*. Noch später findet sich namentlich in den vascularisierten Bereichen starke Dehydrasenaktivität.

So ist für die entzündungserregenden tierischen Gifte ein ähnlicher Beweis geführt, wie ihn FRIEDENWALD und Mitarbeiter (1948) für die entzündungserregende Wirkung von Lost schon erheben konnte. Auch bei Lost hatte es sich erwiesen, daß die Hemmung des Milchsäureabbaus an der Cornea bereits vor den morphologischen Veränderungen der Zellstruktur und vor Auftreten der Keratitis einsetzt. Wenn also überhaupt ein Zusammenhang zwischen der Schädigung des Zellstoffwechsels und den entzündlichen Veränderungen angenommen werden soll, so muß die Stoffwechselschädigung die Ursache der Keratitis, nicht umgekehrt die Keratitis die Ursache der Stoffwechselschädigung sein.

In welcher Weise die beschriebenen tierischen Gifte an den dehydrierenden Fermentsystemen angreifen, ist nicht bekannt. Der *Angriffspunkt* scheint jedoch ein anderer zu sein als bei den chemischen Augenreizstoffen.

BOQUET, ESSEX und DWORETZKY (1950) haben als erste gefunden, daß die Hitzecoagulation einer Eidotteremulsion durch Zugabe von Schlangengiften verhindert werden kann. FLECKENSTEIN und Mitarbeiter (1951) haben diese Untersuchungsmethode an zahlreichen tierischen Giften zu einem quantitativen Test ausgebaut.

Eidottercoagulationstest nach FLECKENSTEIN. Mit physiologischer NaCl-Lösung angesetzte Eidotteremulsion wird auf Reagensgläsern verteilt. Die einzelnen Gifte werden in der gewünschten Konzentration zugesetzt und mit NaCl aufgefüllt. Endkonzentration der Dotteremulsion 40%. Nach Inkubation von 2 Std bei 37° C werden im Wasserbad bei 93° C die Coagulationszeiten bestimmt. Die Coagulation gilt als eingetreten, wenn beim Umrühren mit einem Glasstab kein Dotter mehr am Glasstab haften bleibt. Eine unvergiftete Eidotteremulsion ist nach etwa 7 min vollständig coaguliert. Durch Zugabe von Bienengift oder bestimmten Schlangengiften läßt es sich erreichen, daß auch nach 120 min noch keine vollständige Coagulation eingetreten ist.

Über den Mechanismus, der zur Eidottercoagulationshemmung führt, ist noch nichts bekannt. Es ergab sich lediglich aus den Untersuchungen von FLECKENSTEIN und Mitarbeitern, daß für die tierischen Gifte ein deutlicher Parallelismus zwischen dehydrasenhemmenden und eidottercoagulationshemmenden Wirkungsstärken besteht.

Selbstverständlich sind außer den dehydrasenhemmenden Toxinen auch noch *andere Wirkstoffe in den tierischen Giften* enthalten. Für die letale Dosis der einzelnen Gifte bei intravenöser Injektion besteht z. B. keine Beziehung zu den dehydrasenhemmenden Wirkungsstärken. Auch können in einzelnen Giften Fermente enthalten sein, die am intakten Epithel in noch höherer Verdünnung wirken als die dehydrasenhemmenden Komponenten.

Zum Beispiel hat ZELLER in einigen Schlangengiften Aminosäureoxydasen festgestellt. Möglicherweise erklären diese und andere Fermentsysteme einige zunächst noch rätselhaft anmutende Befunde: An der intakten Zelle führen Kobragiftkonzentrationen von etwa 1:100000 und niedriger, die am homogenisierten Zellmaterial noch deutlich hemmen, zu geringer Steigerung der Formazanbildung. Auch KÖHLER, MÜNICH und SCHARF (1952) berichten über Steigerung der Formazanbildung an kleinen trepanierten Hornhautstückchen durch Forapin. Bei Amodytes finden sich sogar am homogenisierten nicht ausgewaschenen Epithel in Konzentrationen von 1:100000 geringe Steigerungen. Dabei kann es sein, daß den noch nicht geschädigten dehydrierenden Fermentsystemen durch die Wirkung anderer Partialtoxine der verwendeten Gifte in erhöhtem Maße wasserstoffliefernde Substrate zugeführt werden.

Noch eingehender werden sich diese Wechselwirkungen einzelner Komponenten studieren lassen, wenn es gelungen ist, für verschiedene Gifte die einzelnen Partialtoxine zu trennen.

Einen ersten und grundlegend wichtigen Schritt auf diesem Wege haben NEUMANN und HABERMANN (1952) gemacht. Sie konnten mit Hilfe der Papierchromatographie Bienengift in zwei verschiedene scharf getrennte Fraktionen zerlegen. Die bekannten toxischen Wirkungen des Gesamtgiftes ließen sich daraufhin den einzelnen Fraktionen zuordnen: Fraktion I bewirkt unter anderem direkte Hämolyse und Muskelkontraktur. Fraktion II führt Lecithin in Lysolecithin über, verhindert die Hitzekoagulation des Eidotters und hemmt dehydrierende Fermente.

Prüft man nun die beiden Fraktionen getrennt am Kaninchenauge (HABERMANN 1952), so ruft die nicht dehydrasenhemmende Fraktion I starke Entzündungserscheinungen hervor, dagegen hat Fraktion II für sich allein nur ganz geringe Reizwirkungen. Daraus läßt sich zunächst schließen, daß im Bienengift, auch ohne die dehydrasenhemmende Komponente, entzündungserregende Substanzen vorhanden sind. Die Entzündungserregung bedient sich dabei anderer Mechanismen, die noch der Aufklärung bedürfen. Würde nun die dehydrasenhemmende Fraktion II, wie man aus diesem Versuch schließen könnte — überhaupt nicht mit der Entzündungserregung in Zusammenhang stehen, so dürfte auch zwischen Fraktion I und Gesamtgift kein Unterschied bestehen. Betrachtet man jedoch die Verhältnisse an der Cornea, so läßt sich ein Unterschied zwischen der Wirkung von Fraktion I und von Gesamtgift deutlich erkennen¹.

Verglichen wurde die Wirkung von Gesamtgift (Lösung 1:200, gereinigtes Gift) und Fraktion I (Lösung 1:300, was dem Mengenanteil der Fraktion I im Gesamtgift etwa entspricht). Während der ersten 5 Std war kein Unterschied in der Wirkung der beiden Giftlösungen zu erkennen (schwere conjunctivale Injektion, mächtige Chemosis, Tränenfluß, Blepharospasmus). Im späteren Verlauf jedoch fand sich bei Fraktion I die Hornhaut nur geringgradig hauchig getrübt. Nach 5—6 Tagen war sie wieder normal. Beim Gesamtgift entwickelte sich dagegen das charakteristische Bild einer schweren Bienengiftkeratitis. Demnach mußte man annehmen, daß zumindest die zusätzliche Wirkung des dehydrasenhemmenden Prinzips an der Cornea für das Auftreten einer Keratitis von Bedeutung ist. Eingehendere Untersuchungen darüber sind aber erst möglich, wenn derartige Partialtoxine in größerer Menge verfügbar sind.

3. Kupfersalze als Entzündungsgifte.

Die entzündungserregende Wirkung von Kupfer am Auge ist zahllose Male beschrieben und im Tierexperiment nachgeprüft worden. *Intra-oculare Kupfersplitters* sind wegen dieser toxischen Wirkung besonders gefürchtet. Das Kupfer geht langsam in Lösung und führt zu schwersten aseptischen Reizzuständen, die den Bestand des verletzten Auges gefährden. Die Implantation eines Kupfersplitters gehört deshalb zu den üblichen Methoden, eine experimentelle Entzündung am Auge hervorzurufen (LÖHLEIN 1925). Untersuchungen über den Mechanismus der Entzündungserregung durch Kupfer liegen noch nicht vor. Man

¹ In liebenswürdiger Weise hat uns Herr Prof. NEUMANN, Würzburg, einige Milligramm der Fraktion I in Substanz für orientierende Versuche zur Verfügung gestellt.

weiß lediglich, daß von der Menge des diffundierenden gelösten Kupfers auch das Ausmaß der Entzündung bestimmt wird.

Bei äußerlicher Applikation gelöster Kupfersalze in den Bindehautsack wirkt Kupfer ähnlich wie die übrigen Metallsalze durch Eiweißfällung ätzend in hohen Konzentrationen und astringierend in niedrigen Konzentrationen. Dazu kommt jedoch bei Kupfer noch in höherem Maß als z. B. bei Zink-, Silber- und Alaunsalzen eine entzündungserregende Wirkung am Auge (ZUR NEDDEN 1906). In der Gewerbemedizin sind schwere Reizzustände der Bindehaut durch Kupferacetatstaub bekannt (LEWIN und GUILLERY).

Kupfersalze boten nun für die Untersuchung an der überlebenden Cornea besondere Schwierigkeiten. Durch Inkubation in Kupfersalzen färbten sich die Corneae mehr oder weniger leicht blau. Eine kolorimetrische Bestimmung des anschließend gebildeten Formazans stieß wegen der partiellen Bildung von violetten Formazan-Kupferkomplexsalzen auf Schwierigkeiten. Wir haben das Ausmaß der Formazanbildung daher nur geschätzt und lediglich die Grenzkonzentration an Kupfersalzen genau bestimmen können, bei der überhaupt keine Formazanbildung mehr eintrat.

Trotz dieser Schwierigkeiten ließ sich an der überlebenden Cornea für alle von uns geprüften Kupfersalze eine Hemmung der dehydrierenden Fermente nachweisen (Tabelle 10). In noch wesentlich höheren Verdünnungen fanden wir Hemmung der Bernsteinsäuredehydrase durch Kupfersulfat am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel (Tabelle 11).

Tabelle 10. Hemmung der Formazanbildung an ganzer Cornea durch Cu-Salze. Giftinkubation 1 Std bei 37°. Stickstoff. — Anschließend Cornea abgespült und Inkubation in TTC 5‰ 1 Std bei 37°. Stickstoff. Hemmung in Prozent geschätzt, da durch leichte Blaufärbung der Corneae keine Messung möglich.

	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000
Cu-Acetat	100%	100%	fast 100%	50%	20%
Cu-Sulfat	fast 100%	50%	20%	—	—
Cu-Nitrat	100%	100%	100%	50%	20%
Cu-Citrat	50%	30%	0—10%	—	—

Tabelle 11. Hemmung der Bernsteinsäuredehydrase des homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithels durch CuSO₄.

Prozentuale Hemmung im Vergleich zu unversehrten Kontrollen. Giftinkubation 1 Std TTC 5‰. Temperatur 37°. Inkubation mit TTC 2 Std. Mittelwerte aus 6 Versuchen.

	1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.
Bernsteinsäuredehydrase .	100%	100%	31%	0

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von POTTER und DUBOIS (1943), die an anderem Gewebematerial Hemmung der Bernsteinsäuredehydrierung durch Kupfersalze festgestellt hatten. Die hemmende Wirkung der Kupfersalze übertraf in diesen Versuchen die Wirkung anderer Metallsalze um mehr als das Doppelte.

Ob die beschriebene toxische Wirkung von Kupfer am Auge mit dieser Hemmung dehydrierender Fermentsysteme in Zusammenhang gebracht werden kann, bedurfte jedoch noch weiterer Nachprüfung. Die Versuche mit TTC waren als quantitativer Nachweis der Dehydrasenhemmung nicht exakt genug. In dieser Schwierigkeit kam uns jedoch ein neuer Test für die Toxizität von Kupfer zu Hilfe. In systematischen Untersuchungen über die Eidottercoagulation hatten wir nämlich gefunden, daß Kupfersalze die Eidottercoagulation hemmen. Der *Eidottercoagulationstest* nach FLECKENSTEIN läßt sich in analoger Weise wie für Bienengift und Schlangengifte (vgl. S. 422) auch für die *Beurteilung der toxischen Wirkungen von Kupfer* verwenden. Es muß jedoch von vornherein darauf hingewiesen werden, daß anscheinend die Eidottercoagulationshemmung durch Kupfer einem anderen Prinzip folgt als die Eidottercoagulationshemmung durch tierische Gifte. Wir werden später zeigen können, daß die Wirkung von Kupfer am Eidotter nach beliebig langer Zeit reversibel ist, während tierische Gifte nach einer bestimmten Inkubationszeit zu irreversibler Hemmung der Eidottercoagulation führen.

Abb. 7 zeigt das Ausmaß der Eidottercoagulationshemmung durch verschiedene Kupfersalze. In Konzentrationen von 1:2000 bis 1:5000 lassen Kupfersalze auch nach Erhitzen von 120 min die vollständige Eidottercoagulation noch nicht eintreten.

Von allen außerdem geprüften Schwermetallsalzen wirkt außer Kupfer lediglich noch Gold hemmend auf die Dottercoagulation. *Goldchlorid* 0,05%ig verhindert auch nach 120 min Erhitzen die vollständige Coagulation. *Silbernitrat* dagegen gibt nur in den Konzentrationen zwischen 0,04 und 0,08% eine Verlängerung der Coagulationszeit, in den höheren Konzentrationen wieder normale Coagulationszeiten. Alle übrigen Metallsalze haben keinen Einfluß auf die Dottercoagulation.

Eine interessante *Parallele* dazu besteht an der lebenden Hornhaut: Unter den Schwermetallen verursacht neben Kupfer auch Gold eine Keratitis. MYLIUS (1950) berichtet über schwere interstitielle Keratitis bei Goldablagerung an der Hornhaut nach Goldbehandlung. Silber dagegen verursacht keine Entzündung. Implantiert man Silberplättchen intralamellär in die Cornea (HEUBNER 1937), so scheidet sich in deren Umgebung schwarzes Schwefelsilber und weißes Chlorsilber ab. Die Salze gehen aber nicht weiter in Lösung. Eine entzündliche Reaktion entsteht dadurch nicht.

Unsere bisherige Kenntnis erlaubt noch nicht eindeutige *Schlußfolgerungen* aus den mitgeteilten Ergebnissen zu ziehen. Die Schwierigkeit besteht namentlich darin, daß über die Beziehungen von Eidottercoagulationshemmung und Dehydrasenhemmung noch zu wenig bekannt ist. Sehr wahrscheinlich wirken jedoch Kupfer und Gold nicht nur nach

Art der übrigen Schwermetallsalze durch Eiweißfällung, sondern noch auf anderem Wege durch Eingriff in Fermentsysteme der lebenden Zelle. Ob die von uns gefundene Hemmung der Eidottercoagulation mit der schon bekannten Hemmung der Bernsteinsäuredehydrase in Parallele gesetzt werden darf und ob diese beiden Ergebnisse mit der entzündungserregenden Wirkung von Kupfer und Gold in Verbindung gebracht werden dürfen, muß durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden.

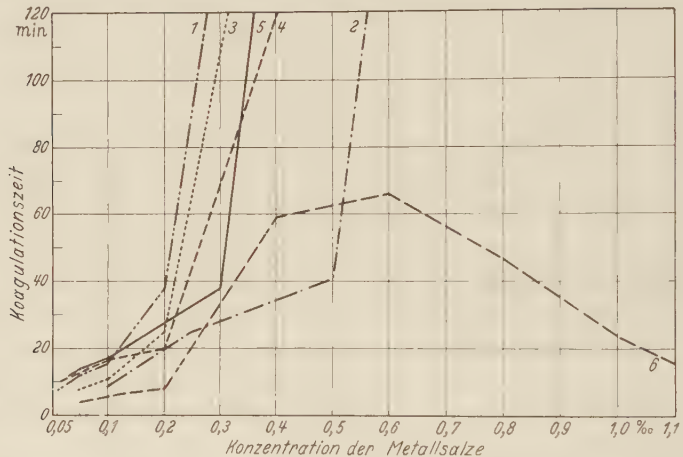


Abb. 7. Verzögerung der Eidottercoagulation durch Cu-Salze und Goldchlorid. Abszisse: Konzentration der Metallsalze im Eidotter. Ordinate: Coagulationszeit der mit Cu- oder Au-Salzen beschickten Eidotteransätze. Normale Dottercoagulation in 7 min. 1 Cu-Sulfat; 2 Cu-Chlorid; 3 Cu-Acetat; 4 Goldchlorid; 5 Cu-Nitrat; 6 Argentum nitricum.

Jedenfalls ist die Eidottercoagulationshemmung beim Kupfer anderer Natur als bei Bienengift und Schlangengiften. Nach FLECKENSTEIN und FETTIG (1951) kann die Giftwirkung von Bienengift und Schlangengiften am Eidotter durch Natriumfluorid, Natriumoxalat, Phlorizin und verwandte Substanzen unterdrückt werden. HABERMANN (1952) hat daraus geschlossen, daß eine Lecithinase das wirksame Prinzip dieser Coagulationshemmung ist. In unseren Versuchen am Eidotter konnten wir die Coagulationshemmung durch Kupfer nicht mit Natriumfluorid, Natriumoxalat usw. rückgängig machen.

4. Bakterientoxine.

In erster Linie prüften wir Bakterientoxine, deren entzündungserregende Wirkung aus dem klinischen Bild der Erkrankungen bekannt ist. Wir konnten jedoch in keinem Falle eine direkte Hemmung der dehydrierenden Fermentsysteme feststellen. Untersucht wurden die Toxine von Diphtherie, Fränkel-Welch, Novy, Rotlauf, Proteus A 1. Proteus B 4, Gärtner, Enteritis Breslau, Pullorum (Katze), Pullorum 1630, Staphylokokken und Streptokokken. Auch Inkubationen in hochkonzentrierten Toxinen bis zu 36 Std brachten keine Beeinträchtigung

der Formazanbildung. Stets wurden Toxine ohne Konservierungsflüssigkeit benützt.

Parallel damit konnte am Eidotter mit all diesen Toxinen keine Verzögerung der Coagulationszeit erzielt werden. Hier waren auch Scharlach- und Tetanustoxin, die wir mit TTC an der Cornea nicht geprüft hatten, ohne Wirkung.

Die Wirkungsweise der von uns geprüften entzündungserregenden Bakterientoxine ist also mit dem Angriffspunkt der tierischen Gifte im intermediären Stoffwechsel der Zelle zunächst nicht zu vergleichen. In welcher Form die Bakterientoxine auf den Zellstoffwechsel einwirken, ist noch unbekannt.

Ein erster Versuch zur Aufklärung der Wirkungsweise von Bakterienreizstoffen wurde von O. WESTPHAL und Mitarbeitern (1952) an den Toxinen gramnegativer Bakterien unternommen. Als entzündungserregende Komponente dieser Toxine wurde ein Glykolipoid nachgewiesen. Diese primären Bakterienreizstoffe setzen sich aber im Körper sehr schnell zu sekundären entzündlichen Reizstoffen um. Über den Wirkungsmechanismus dieser sekundären Reizstoffe sind von WESTPHAL noch keine Ergebnisse veröffentlicht.

Bemerkenswerterweise führen aber auch Bakterientoxine zu einer *Acidosis des Gewebes*. Das Ergebnis bei p_H -Messungen im lebenden Gewebe (FRUNDER 1951) unterschied sich nicht, ob nun die Entzündung durch Allylsenfö1 oder durch Bakterientoxine hervorgerufen wurde. „Bei der überwiegenden Mehrzahl der Infektionsversuche war die Übereinstimmung zwischen p_H und den morphologischen Entzündungserscheinungen vollkommen. Sie berechtigte zu der Annahme, daß die entzündliche Acidose der physikalisch-chemisch erfaßbare Ausdruck einer mehr oder weniger weit fortgeschrittenen Entzündung ist“ (FRUNDER).

Überblick über die Wirkung von Entzündungsgiften.

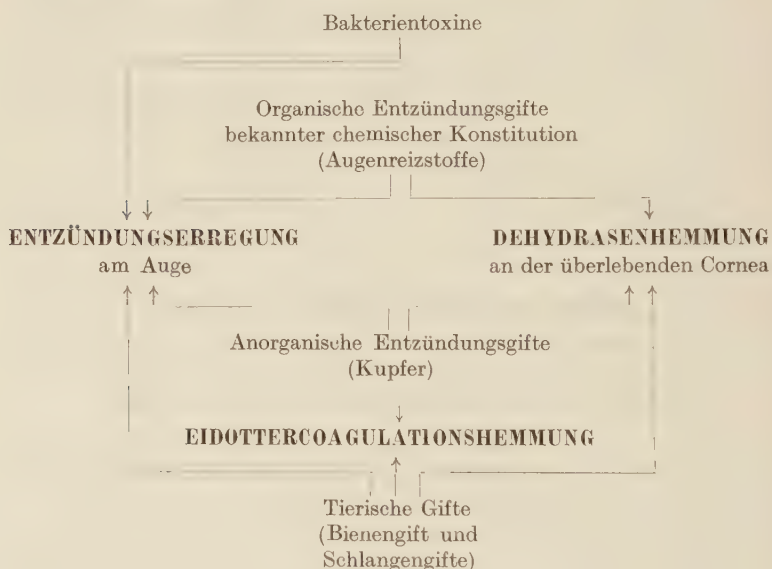
Vergleicht man die verschiedenen Typen von Entzündungsgiften in ihrer Wirkung an den Dehydrasen der überlebenden Cornea, so lassen sich 2 große Gruppen unterscheiden:

Keine direkte Dehydrasenhemmung ließ sich bei den Bakterientoxinen finden. *Dehydrasenhemmend* wirken dagegen die chemischen Entzündungsgifte, seien es organische Verbindungen wie die Augenreizstoffe (Allylsenfö1, Akrolein u. a.) oder seien es anorganische Verbindungen wie z. B. Kupfersalze. Ebenfalls dehydrasenhemmend wirken Bienengift und diejenigen Schlangengifte, die auch am Auge eine Entzündung verursachen.

Die Dehydrasenhemmung dieser Entzündungsgifte kommt sehr wahrscheinlich durch ganz *verschiedenartige Eingriffe an den betroffenen Fermentgruppen* zustande. Für die tierischen Gifte hatte sich ein deutlicher Parallelismus zwischen Dehydrasenhemmung und Eidottercoagulationshemmung gezeigt. Man hat deshalb für diese tierischen Gifte eine Lecithinase als toxisch wirksames Prinzip der Dehydrasenhemmung angenommen (HABERMANN 1952). Die organischen Entzündungsgifte bekannter chemischer Konstitution (*Augenreizstoffe*)

verändern dagegen die Eidottercoagulation in keiner Weise. Aus diesem Grunde muß man annehmen, daß der Dehydrasenhemmung hier ein anderes Prinzip zugrunde liegt (Blockade der Co-Dehydrasen? FLECKENSTEIN). Beim *Kupfer* geht der Dehydrasenhemmung zwar eine Eidottercoagulationshemmung parallel, jedoch bestehen wichtige Unterschiede zur Eidottercoagulationshemmung durch tierische Gifte. Für die Dehydrasenhemmung durch Kupfer hat man eine Reaktion mit den SH-Gruppen der Fermente verantwortlich gemacht (POTTER und DUBOIS 1943).

Diese etwas verwickelten Beziehungen seien im folgenden nochmals schematisch dargestellt.



Zusammenfassung.

Mit Hilfe einer quantitativen Methode, über die wir schon früher berichteten (I. Mitteilung), wurde untersucht, inwieweit dehydrierende Fermentsysteme der Cornea durch Einwirkung von toxischen Substanzen in ihrer Aktivität beeinträchtigt werden. Die Wirkung dieser Substanzen auf den Stoffwechsel der Hornhaut konnte mit der Wirkung am lebenden Auge verglichen werden. Bei der zentralen Stellung der dehydrierenden Fermente im Hornhautstoffwechsel war zu erwarten, daß eine Schädigung der Dehydrasen auch am lebenden Auge zu schweren Störungen führt.

In unspezifischer Weise werden die dehydrierenden Fermente durch *Säuren und Laugen* zerstört. Gepufferte Systeme von saurem und

alkalischem p_H sind stärker wirksam als ungepufferte Säuren und Laugen (Eigenpufferung der Hornhaut). Die Schädigung der Dehydrasen geht mit der allgemeinen Zerstörung des Gewebes parallel.

Vergiftung des eisenkatalytischen Anteils der Sauerstoffaufnahme mit Cyanid führt nicht zu entzündlichen Reaktionen des Auges. Bevorzugte *Schädigung der Glykolyse* durch Monojodessigsäure kann sogar vorübergehend entzündungshemmend wirken.

Dagegen ließ sich zeigen, daß *Dehydrasengifte* zu Hornhautschädigung und entzündlichen Reaktionen an Bindehaut und Hornhaut führen. Aus der Reihe der entzündungserregenden Substanzen fand sich nämlich für Augenreizstoffe, Bienengift und Schlangengifte sowie für Kupfersalze eine Hemmung der dehydrierenden Fermente der Cornea. Dagegen war für zahlreiche geprüfte *Bakterientoxine* kein Einfluß auf die Dehydrasen zu finden.

Unter den *Augenreizstoffen* verhalten sich Akrolein, Allylsenöl und Chloracetophenon einheitlich. Die Grenzverdünnungen zur Hemmung der Milchsäure-, Citronensäure- und Bernsteinsäuredehydrierung am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel liegen in derselben Größenordnung wie die schmerz- und entzündungserregenden Grenzkonzentrationen am Auge. Konzentrationen, die schon eine Chemosis bewirken, hemmen die Dehydrasen des homogenisierten Cornealepithels total, die der überlebenden Hornhaut zu 20—30%. Erst bei Konzentrationen, die an der überlebenden Hornhaut die Dehydrasenaktivität um mehr als die Hälfte hemmen, tritt in vivo eine Keratitis auf.

Die schweren Entzündungen durch *Bienengift*, *Kobragift* und das *Toxin der afrikanischen Speischlange Sepedon haemachates* am Auge werden beschrieben (Krankengeschichten und Tierversuche). Auch für diese Toxine fand sich ein gewisser Zusammenhang zwischen Dehydrasenhemmung an der überlebenden Hornhaut und dem Ausmaß der Keratitis in vivo. Die Dehydrasenhemmung geht an der Hornhaut dem Auftreten der Keratitis zeitlich voraus. 2 Std nach Vergiftung bei klinisch noch klarer und intakter Cornea ließ sich schon totale Hemmung der dehydrierenden Fermente feststellen. Die einwandernden Entzündungszellen und Gefäße täuschen in späteren Stadien eine erhöhte Dehydrasenaktivität der Hornhaut vor. Bei Vertretern anderer Schlangengattungen (Viperiden), die trotz starker Dehydrasenhemmung keine Keratitis hervorrufen, zeigte sich, daß die Gifte in das Epithel der Cornea nicht eindringen können.

Auch für Bienengift, Kobragift und *Sepedon haemachates*-Toxin stellt die intakte Zellmembran ein Hindernis dar. Am ausgewaschenen Cornealepithel liegen die wirksamen Verdünnungen 2—3 Zehnerpotenzen höher als an der überlebenden Hornhaut. Der Dehydrasenhemmung entspricht bei Bienengift und Schlangengiften eine Hemmung

der Hitzecoagulation des Eidotters (Eidottercoagulationstest nach FLECKENSTEIN).

Kupfersalze zeigen ebenfalls Hemmung der Dehydrasen der Cornea. Zwar ließ sich die Toxicität von Kupfer an der überlebenden Cornea nicht exakt quantitativ erfassen, jedoch gibt die Hemmung der Hitze-coagulation des Eidotters durch Kupfer eine Möglichkeit, quantitativ die Giftwirkungen zu messen. Außer für Kupfersalze findet sich auch für Goldchlorid eine Dehydrasenhemmung und eine Verzögerung der Eidottercoagulation.

Insgesamt ließ sich also zeigen, daß eine Schädigung der dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea entzündliche Reaktionen dieses Gewebes auslöst. *Hemmung der Dehydrasen kann die Ursache der Entstehung einer Keratitis sein.*

Literaturverzeichnis folgt am Ende der III. Mitteilung.

Dozent Dr. WOLFGANG JAEGER, Heidelberg, Universitäts-Augenklinik.

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. ENGELKING).

Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea.

(Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Hornhautstoffwechsels.)

III. Mitteilung.

Einwirkung therapeutisch am Auge verwendeter Medikamente auf die dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea.

Von

WOLFGANG JAEGER.

Mit 17 Textabbildungen.

Zunächst hatten wir (I. Mitteilung) die dehydrierenden Fermentsysteme der normalen Cornea untersucht. In der II. Mitteilung waren wir den Beziehungen zwischen Dehydrasenhemmung und Schädigungen der Hornhaut am lebenden Auge (insbesondere entzündlichen Veränderungen der Hornhaut) nachgegangen. In einem dritten Teil soll nun untersucht werden, ob therapeutisch am Auge verwendete Medikamente in irgendeiner Weise auf die Dehydrasen der Cornea einwirken.

Wir verwendeten dieselbe *Methode* wie bei der Prüfung toxisch wirksamer Substanzen (vgl. II. Mitteilung).

a) Untersuchungen am *lebenden Auge* des Kaninchens: Applikation der Medikamente (allein, gemeinsam mit Toxinen, oder im zeitlichen Abstand vor bzw. nach den Toxinen) in den Bindehautsack des immobilisierten Kaninchens. Menge 0,3 cm³. Einwirkungsdauer unter Fixation der Lider 1 min.

b) *Versuche mit TTC*: Vor der Inkubation mit TTC wurden die Corneae jeweils in der zu untersuchenden Lösung des Medikamentes inkubiert. Sollte der Antagonismus von Giften und Medikamenten geprüft werden, so erfolgte diese erste Inkubation in Gift und Medikament gemeinsam. Anschließend wurden die Corneae abgespült und die Reduktion von TTC in der beschriebenen Weise quantitativ gemessen. Lediglich bei Versuchen am isolierten Cornealepithel wurden TTC und Substrate nach Abschluß der ersten Inkubation zupipettiert.

c) *Der Eidottercoagulationstest* (nach FLECKENSTEIN) konnte die Versuche mit TTC in all den Fällen ergänzen, in denen Dehydrasenhemmung und Eidottercoagulationshemmung parallel gingen. Der Antagonismus zwischen Gift und Medikament war an der Coagulationszeit der verschiedenen Eidotteransätze meßbar.

Vorbemerkungen.

In erster Linie wurden *Medikamente* geprüft, die täglich in der Sprechstunde eines Augenarztes als Augentropfen in den Bindehautsack gegeben werden. Und zwar wählten wir die Tropfen in den Konzentrationen und in der Form, wie sie auch beim Patienten Anwendung

finden. In unseren Versuchen ließen sich nur wasserlösliche und nur farblose Medikamente prüfen. Gefärbte Augentropfen (z. B. Targesin, Greifswalder Blau) bieten die Schwierigkeit, daß sich die Corneae darin anfärben und daß anschließend der Farbstoff mit Alkohol in Lösung geht. Die colorimetrische Bestimmung des ausgeschüttelten Formazans wird dadurch unmöglich. Auch mußten Substanzen, die mit TTC reagieren, wie z. B. Sublimat, wegfallen. Trotzdem bietet der Arzneischrank des Augenarztes noch eine ganze Reihe von Augentropfen, die wir in dieser Weise testen konnten.

Das verschiedene p_H unserer Augentropfen war bei der Inkubation nur in einigen Ausnahmefällen als störender Faktor zu berücksichtigen. Bekanntlich liegt bei den meisten Augentropfen das p_H zwischen 4,5 und 7,0. Da die Corneae nach der ersten Inkubation, bevor sie ins TTC kommen, in Pufferlösung abgespült werden, bewirken diese p_H -Werte keine Veränderung der Formazanbildung. Selbst Suprarenin mit einem p_H von 3,5 wirkt nicht hemmend. In all den Fällen allerdings, in denen wir die Medikamente gleichzeitig mit TTC auf das isolierte Cornealepithel einwirken ließen, wurden sie auf p_H 7,2 gepuffert.

Bei unseren Beobachtungen hat sich nun ergeben, daß die geprüften Medikamente in 3 Gruppen eingeteilt werden können: 1. Augentropfen, die ohne Einfluß auf die Dehydrasen der Cornea sind; 2. Medikamente, bei denen eine Dehydrasenhemmung als unerwünschte Nebenwirkung auftritt; 3. Medikamente, die antagonistisch zu dehydrasenhemmenden Toxinen wirken, deren Wirkungsmechanismus demnach als Dehydrasenschutz aufgefaßt werden kann.

I. Augentropfen ohne Einfluß auf die Dehydrasen.

1. *Mydriatica und Miotica.*

Bei keinem der geprüften *Mydriatica* konnten wir irgendeine hemmende Wirkung auf die Dehydrasen der überlebenden Cornea finden. Auch bestand kein Unterschied zwischen den Sympathicomimetica (Suprarenin, Mydrial, Tyramin, Veritol) und den Parasympaticolytica (Atropin, Scopolamin, Homatropin).

In der bisherigen Literatur wird lediglich für Atropin eine geringe Hemmungswirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Cornea beschrieben. Jedoch bestand eine solche Hemmung nur dann, wenn Atropin in die Suspensionsflüssigkeit während des Versuchs zugegeben wurde (KOHRA 1936, HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD 1942). Vorhergehende Anwendung blieb auch auf die Sauerstoffaufnahme ohne Einfluß.

Im *klinischen Gebrauch* ist für keines dieser Medikamente eine Reizwirkung oder Gewebeschädigung am Auge bekannt. Kann doch Atropin sogar in Substanz in den Bindehautsack gebracht werden.

Auch für unsere gebräuchlichen *Miotica* ließ sich keine Einwirkung auf die Formazanbildung der überlebenden Cornea finden. Weder die Parasympathicomimetica (Pilocarpin, Doryl Z) noch die Substanzen, die durch Hemmung der Cholinesterase ihre Wirkung entfalten (Eserin, Mintacol) wirken dehydrasenschädigend.

Zwar hat KOHRA (1936) eine geringe Verminderung des Sauerstoffverbrauches bei Anwendung von Eserin und Pilocarpin gefunden, jedoch auch nur dann, wenn die Substanzen während des Versuchs im Warburggerät in der Suspensionsflüssigkeit gelöst waren. Vorhergehende Einwirkung war ohne Einfluß.

2. Antibiotica.

Für *Antibiotica*, die als Augentropfen gebraucht werden, konnten wir keine Schädigung der Dehydrasen finden. Es wurden geprüft Penicillin, Penicillin + Streptomycin und Tyrosolvin. In keinem Falle fanden sich Veränderungen der Formazanbildung.

In der Literatur sind widersprechende Ergebnisse über den Einfluß der Antibiotica auf die Formazanbildung mitgeteilt. RUTENBERG u. a. (1950) fanden an Gewebeschnitten mit dem Tetrazoliumsals BT für Penicillin und Streptomycin keine Hemmung, HÖLSCHER dagegen an Mäuseascitestumorzellen Hemmung der Formazanbildung durch Penicillin. Am selben Material sah dagegen SCHMITZ mit der Methylenblaumethode durch Penicillin keine Veränderung eintreten.

An der Hornhaut ist jedenfalls durch Penicillin, Streptomycin und Tyrosolvin keine Beeinträchtigung der dehydrierenden Vorgänge nachweisbar.

II. Medikamente mit Dehydrasenhemmung als unerwünschter Nebenwirkung.

1. Lokalanästhetica.

Zur Anästhesierung der Bindehaut und Hornhaut werden in erster Linie Cocain und Pantocain benutzt. Novocain findet nicht mehr als Oberflächenanästheticum, sondern nur noch als Infiltrationsanästheticum Verwendung. Trotzdem haben wir es in unsere Untersuchung mit aufgenommen. In anderen Fachgebieten sind in neuerer Zeit das Salicain (Rhenocain) und das Xylocain als Konkurrenten der bisherigen Lokalanästhetica aufgetreten. Auch sie wurden deshalb mit unserer Methode geprüft.

Die schädigende Wirkung des Cocain auf den Zellstoffwechsel ist in der *Literatur* schon lange bekannt. Eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches fand bereits KOHRA (1936). Bei Applikation des Cocain in vivo erfolgt 11%, bei Inkubation des enucleierten Bulbus 31%, bei Zugabe zur Suspensionsflüssigkeit 77% Hemmung. HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD (1942) bestätigten diesen Befund.

Für Pantocain ist die hemmende Wirkung auf die Atmung der Cornea erstmalig von HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD (1942) aufgefunden worden. Durch weitere Arbeiten von HERRMANN und HICKMANN (1948) ist die Störung des Zellstoffwechsels durch Pantocain als inzwischen gesicherte Tatsache anzusehen.

Wo liegt nun der *Angriffspunkt* der schädlichen Pantocain- und Cocainwirkung? Das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem bleibt vollkommen unverändert. Ebenso

wird die Glykolyse nicht in ihrem Ablauf gehemmt. So blieb nur die Schlußfolgerung, daß die wasserstoffübertragenden Fermente durch Pantocain und Cocain geschädigt werden. Diese von HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD (1942) geäußerte Vermutung wurde durch unsere Befunde in vollem Umfang bestätigt.

Tabelle 1. *Hemmende Wirkung von Cocain auf die Dehydrasen der Cornea.*

Prozent-Hemmung im Vergleich zu Kontrollen in physiologischer NaCl. Inkubation in Lokalanästhetica 1 Std. TTC 5%₀₀. Temperatur 37°. Inkubationszeit mit TTC 2 Std. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

Konzentration Cocain	Ganze überlebende Cornea %	Homogenisiertes ausgewaschenes Cornealepithel	
		a) Bernstein-säuredehydrierung %	b) Citronensäuredehydrierung %
1: 50	15	16	
1: 100	0	5	69
1: 200	—	0	56
1: 500	—	—	45
1: 1000	—	—	20

Tabelle 2. *Hemmende Wirkung von Pantocain auf die Dehydrasen der Cornea.*

Prozent-Hemmung im Vergleich zu Kontrollen in physiologischer NaCl. Inkubation in Lokalanästhetica 1 Std. TTC 5%₀₀. Temperatur 37°. Inkubationszeit mit TTC 2 Std. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

Konzentration	Ganze überlebende Cornea %	Homogenisiertes ausgewaschenes Cornealepithel	
		a) Bernstein-säuredehydrierung %	b) Citronensäuredehydrierung %
1: 100	88	100	
1: 200	40	100	
1: 400	0	67	
1: 600	—	58	
1: 800	—	11	
1: 1000	—	0	32
1: 5000	—	—	18

Für *Cocain* fand sich bei 1% noch keine Dehydrasenhemmung, erst Konzentrationen von 2% und darüber weisen eine Hemmung auf (Tabelle 1). *Pantocain* dagegen bewirkt in 1%iger Lösung schon eine Hemmung von 88% (Tabelle 2). Vergleicht man die etwa gleichwertig anästhesierenden Konzentrationen Cocain 4% und Pantocain 1%, so verursacht Cocain nur die Hälfte der Dehydrasenhemmung des Pantocain. Das *Novocain* zeigt demgegenüber die geringste Schädigung. Auch eine 5%ige Lösung ist noch ohne jeden Einfluß. *Salicain* und *Xylocain* liegen etwas günstiger als Pantocain, erreichen jedoch nicht das Cocain (Tabelle 3).

Wir versuchten auch noch für *einzelne Dehydrasen* die hemmende Wirkung von Pantocain und Cocain am homogenisierten ausgewa-

schenen Cornealepithel zu zeigen. Die Wirkung tritt hier schon in höheren Verdünnungen ein. Deutliche Hemmungen fanden wir für die Dehydrierung der Citronensäure und der Bernsteinsäure.

Der gestörte Zellstoffwechsel durch Pantocain und Cocain hat eine Parallele im *klinischen Bild*, das wir nach lokaler Applikation dieser

Tabelle 3. *Einfluß verschiedener Lokalanästhetica auf die Dehydrasen der überlebenden Cornea.*

Prozent-Hemmung im Vergleich zu Kontrollen. Inkubation in Lokalanästhetica 1 Std. TTC 5 $\frac{0}{100}$. Temperatur 37°. Inkubationszeit mit TTC 2 Std. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

Novocain		Salicain		Xylocain	
Konzentration	Hemmung %	Konzentration	Hemmung %	Konzentration	Hemmung %
1: 5	42	1: 50	94	1: 200	24
1: 7	23	1: 100	77	1: 500	20
1:10	15	1: 200	44	1:1000	0
1:20	0	1: 500	24		
		1:1000	20		
		1:2000	0		

Substanzen am Auge finden. Beide Medikamente verursachen Epithelschädigungen und eine vorübergehende Keratitis punctata superficialis (vgl. SWAN 1949).

In orientierenden klinischen Versuchen prüften wir ferner das Salicain, dem eine geringere epithelschädigende Wirkung nachgerühmt wird. Tatsächlich ist die Keratitis punctata superficialis bei Anfärben mit Fluorescein nach Salicain weniger ausgeprägt als nach Pantocain. Doch ist in der jetzigen Zubereitung das Salicain noch nicht für die Verwendung am Auge brauchbar, da es viel stärker brennt als Pantocain.

Pantocain und Cocain hemmen außerdem die *Epithelregeneration*. Diese Tatsache ist schon seit langem bekannt (AXENFELD und JUSELIUS 1909). Sie fand in letzter Zeit nochmals eine Bestätigung durch die schlechten Erfahrungen mit Biseptol compositum (JAHNKE 1940). Auch an der überlebenden Cornea wurde die Hemmung der Epithelregeneration durch Pantocain und Cocain nachgewiesen (FRIEDENWALD und BUSCHKE 1944, FRIEDENWALD 1948, MARR, WOOD und STORCK 1951).

So hat sich für die Lokalanästhetica der Augenheilkunde in unseren Versuchen in gewissem Umfang ein Parallelismus zwischen Epithelschädigung in vivo und einer Beeinträchtigung der dehydrierenden Fermente in vitro ergeben.

2. Histamin.

Das Histamin ist für die Theorie der Entzündung von größerer Bedeutung als für die praktische Augenheilkunde. Es wurde von HAMBURGER unter dem Namen Aminglaukosan in die Glaukomtherapie eingeführt. An einigen wenigen Kliniken wird Histamin nach der intracapsulären Kataraktextraktion als energisches Mioticum gegeben. Histamin wirkt entzündungserregend und macht an der Bindehaut bei einer Konzentration von 1:1000 noch starke Chemosis.

Auf die Formazanbildung der überlebenden Hornhaut wirkt Histamin nur in höchsten Konzentrationen hemmend, von $\frac{1}{2}\%$ bis 10% zunehmend; jedoch auch bei 10% besteht noch keine völlige Hemmung.

Den Einfluß des Histamin auf die Dehydrasen hat FLECKENSTEIN schon an anderem Material eingehend geprüft. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Entzündungserregung durch Histamin in den üblichen Konzentrationen nicht mit einer direkten Dehydrasenhemmung in Zusammenhang gebracht werden kann. Bei Applikation von 5%igen Lösungen in den Bindehautsack (BRÜCKNER 1946, PAYOT 1946) ist es allerdings möglich, daß auch eine gewisse Dehydrasenhemmung an dem ausgelösten Entzündungsvorgang beteiligt ist.

3. Sulfonamide.

Schließlich zeigte sich noch bei den geprüften *Sulfonamidaugen-tropfen* Albucid, Aristamid und Gantrisin eine mäßige Minderung der Formazanbildung. Auch andere Untersucher fanden Hemmungen durch Sulfonamide: HÖLSCHER (1950) für Prontalbin, MÜNICH (mündliche Mitteilung) für die neuen Tuberculostatica. Ob als Ursache die störenden Wirkungen des Sulfanilamids im Citronensäurecyclus oder die bekannte adstringierende Wirkung der Sulfonamide angenommen werden muß, bedarf noch der Aufklärung.

III. Untersuchungen an entzündungshemmenden Medikamenten.

Bei unseren Beobachtungen an entzündungserregenden Substanzen (II. Mitteilung) hatten sich die Ergebnisse der Versuche *in vivo* und *in vitro* vielfach entsprochen. Es wurde nun geprüft, ob entzündungshemmende Medikamente auch *in vitro* Antagonisten entzündungserregender Substanzen sind.

Wie können entzündungshemmende Medikamente überhaupt wirken?

a) Für eine Reihe von Medikamenten ist ein *membrandichtender Effekt* bekannt. So vermag z. B. Injektion von Calcium (FINSTERWALDER 1913) eine Allylsenfölmeh-mosis abzuschwächen. Das Medikament wirkt dabei durch Herabsetzung der Permeabilität der Gefäße, unabhängig vom Wirkungsmechanismus der entzündungserregenden Substanz. Ein Symptom der Entzündung — die erhöhte Permeabilität der Capillaren — wird beeinflußt und dadurch der klinische Verlauf geändert. In ähnlicher Weise unspezifisch membrandichtend wirken Adstringentien auf das Epithel. Die therapeutische Wirkung z. B. von *Argentum nitricum* an der Bindehaut wird so erklärt.

b) Eine zweite Möglichkeit besteht darin, daß die entzündungserregenden Substanzen durch Medikamente gebunden und unschädlich gemacht werden. Dies erfordert schon eine spezifische Reaktion zwischen entzündungserregendem Agens und Medikament. So wird sich zeigen lassen, daß die Wirkung von Kupfer am Auge durch komplexbildende Substanzen abgeschwächt oder sogar ausgeschaltet werden kann.

c) Endlich kann das Medikament mit dem Toxin am Reaktionsort im Gewebe in Konkurrenz treten (MARQUARDT 1949). Die Reaktionsorte im Gewebe werden vom Medikament besetzt und so vor dem Zugriff des Toxins geschützt. Einen derartigen Wirkungsmechanismus nennt man eine *kompetitive Hemmung*. Ein bekanntes Beispiel für diese Wirkungsweise ist der Antagonismus Antihistaminica-Histamin.

Untersucht wurden komplexbildende Substanzen, Antihistaminica und Zinksalze. Für alle diese Medikamente konnte in vitro ein Antagonismus zu Entzündungsgiften festgestellt werden.

1. Komplexbildende Substanzen.

Pharmakologische Versuche am Froschherzen über die Entgiftung von Kupfer mit Schwermetallkomplexbildnern haben EICHHOLTZ und BIRCH-HIRSCHFELD (1933) schon mitgeteilt. Zur *klinischen Behandlung* der gefährdeten und schweren Entzündung des Auges bei intraocularen Kupfersplintern hat erstmalig H. K. MÜLLER (1937) Natriumthiosulfat empfohlen. Er war dabei von der Überlegung ausgegangen, daß Natriumthiosulfat durch Komplexbildung die Löslichkeit des Kupfers um ein vielfaches verbessere, und daß dadurch ein schnellerer Abtransport der ins Gewebe diffundierenden Kupfersalze eintrete. Ein Übertritt des Natriumthiosulfats in das Kammerwasser des Auges hatte sich außerdem nachweisen lassen.

Große tierexperimentelle Erfahrungen über die Erfolge der Natriumthiosulfatbehandlung liegen noch nicht vor. Berichte über klinische Fälle sind günstig, aber an Zahl nicht groß (OTTO 1945).

Unsere *Untersuchungen an der überlebenden Hornhaut und am Eidotter* können zeigen, daß das an Natriumthiosulfat komplexgebundene Kupfer im Fermentversuch seine schädigenden Wirkungen verliert und wahrscheinlich deshalb im Gewebe nicht mehr toxisch wirkt.

TTC-Versuche. Am Dehydrasenversuch mit TTC ließ sich die entgiftende Wirkung der Komplexbildner aus den früher geschilderten Gründen (vgl. II. Mittelung) nicht quantitativ ausdrücken. Es bestand jedoch ein klarer Unterschied zwischen Inkubation in Kupfersalzen mit Thiosulfat (annähernd normale Formazanbildung) und ohne Thiosulfat.

Eidotterversuche. Am Eidotter konnte das Natriumthiosulfat die Wirkung von Kupfer auf die Coagulation völlig aufheben (Abb. 1). Mit Kupfersulfat 1:3000 in der Eidotteremulsion tritt auch nach 120 min noch keine vollständige Coagulation ein. Natriumthiosulfat 1:300 läßt diesen Effekt von Kupfer völlig verschwinden, 1:50000 zeigt noch eben erkennbare Wirkung durch geringe Verkürzung der Coagulationszeit.

Am Modell des Eidotters prüften wir ferner, inwieweit noch *andere komplexbildende Substanzen* Kupfer unschädlich machen können (Abb. 1). Die stärkste Wirkung entfaltet dabei *Dithizon* (Diphenylthiocarbazon). Noch in einer Konzentration von 1:200000 gelang es den coagulationshemmenden Einfluß von Kupfersulfat völlig zu unterdrücken. Therapeutisch ist das Dithizon allerdings wegen seiner Farbreaktion nicht zu gebrauchen. Auch ist es ein so starker Komplexbildner, daß es in höheren Konzentrationen Spurenmetalle im Organismus bindet und zu schweren Störungen führt. So kann man z. B. tierexperimentell einen Diabetes durch Verfütterung von Dithizon erzeugen (Bildung des schwer dissoziierbaren Zinkkomplexes!).

Sehr viel weniger wirksam ist das *Oxin* (8-Oxychinolin), das vor Einführung des Dithizon als Metallkomplexbildner in der Chemie viel Verwendung fand. Oxin bedeutet gegenüber dem gut verträglichen Natriumthiosulfat keine Verbesserung der Therapie.

Dagegen muß eine *neue Gruppe* von komplexbildenden Substanzen auf ihre Brauchbarkeit zur Behandlung der Cuprosis des Auges noch geprüft werden: Die *Trilone*. Zwei Substanzen untersuchten wir am Eidotter, die Äthylendiaminotetraessigsäure und die Nitrilotriessigsäure.

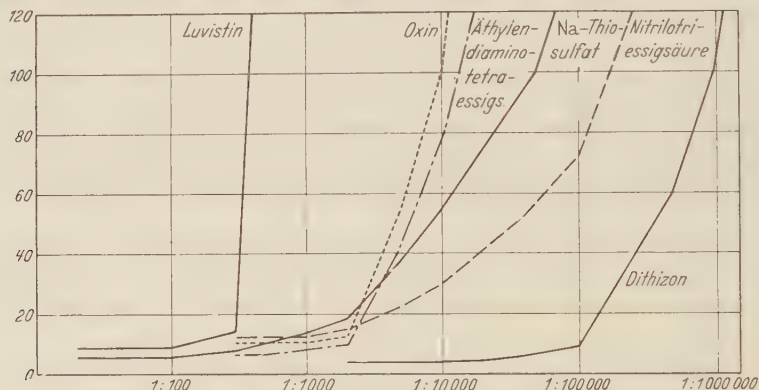


Abb. 1. Aufhebung der CuSO_4 -Wirkung am Eidotter durch Komplexbildner. Abszisse: Verdünnungen der Komplexbildner im Eidotter (logarithmisch aufgetragen). Ordinate: Coagulationszeit der mit CuSO_4 1:3000 vergifteten Eidotteransätze bei Zugabe von Komplexbildnern. Normale Dottercoagulation in 7 min. Vergiftete Dotteransätze (CuSO_4 1:3000) coagulieren auch nach 120 min noch nicht. — Luvistin. - - - Oxin. — Natrium-Thiosulfat. — Dinatriumsalz der Äthylendiaminotetraessigsäure. — Natriumsalz der Nitrilotriessigsäure. — Dithizon.

Davon hat sich die *Nitrilotriessigsäure* als sehr wirksam erwiesen. Sie steht an Wirkungsstärke zwischen Natriumthiosulfat und Dithizon, hat aber gegenüber Dithizon große Vorteile. Sie ist wasserlöslich und farblos. Das Komplexbindungsvermögen ist besonders gegen Kupfer gerichtet, während beim Dithizon Zink bevorzugt gebunden wird.

Am Kaninchenauge ist die Nitrilotriessigsäure lokal gut verträglich. So besteht die Möglichkeit, mit Nitrilotriessigsäure eventuell eine noch wirksamere Behandlung der Cuprosis des Auges zu erreichen als mit Natriumthiosulfat.

Die Kupfervergiftung des Eidotters läßt sich auch *nach vielen Stunden durch Komplexbildner noch rückgängig machen*.

Versuch: Wir vergifteten 2 Parallelansätze mit Kupfersulfat 1:3000. Zu einem Ansatz gaben wir die Komplexbildner in verschiedener Konzentration sofort zu. Nach Inkubation von 24 Std bei Zimmertemperatur wurden auch dem zweiten Ansatz die entsprechenden Mengen Komplexbildner zugegeben. Anschließend ertolgte Inkubation von 2 Std bei 37°C und Messung der Hitze-coagulation. Bei gleicher Konzentration des Komplexbildners ergaben beide Ansätze völlig identische Coagulationszeiten. Es ist gleichgültig, wie lange das Kupfersulfat vorher schon auf den Eidotter eingewirkt hat.

Die genannten komplexbildenden Substanzen können in derselben Weise auch die Wirkung von Goldchlorid am Eidotter aufheben. Demnach muß sich ebenso wie die Cuprosis des Auges auch die von MYLIUS (1950) beschriebene interstitielle Keratitis nach Goldbehandlung mit Komplexbildnern behandeln lassen. Dazu paßt eine Beobachtung von MYLIUS: Der Versuch, mit Aurodetoxin (komplexgebundenes Gold) eine Keratitis am Kaninchen zu erzeugen, mißlang. Die Komplexbindung nimmt dem Gold anscheinend seine entzündungserregenden Eigenschaften an der Hornhaut.

2. Antihistaminica.

a) *Antihistaminica als Antagonisten des Histamins.* Antihistaminica sind, wie schon der Name sagt, in der Lage, pharmakologische Wirkungen des Histamins entweder zu verhindern oder abzuschwächen. Sie greifen in einer Weise an der Zelle an, daß die Reaktionsorte des Histamins blockiert werden.

In dieser Form sind Antihistaminica auch in der Augenheilkunde als entzündungshemmende Substanzen bekannt. So konnte der Ausbruch einer experimentellen allergischen Keratitis nach Injektion von Rinder- oder Pferdeserum in die Hornhaut (WESSELYSches Phänomen) mit Hilfe von Antihistaminbehandlung verhindert werden (MERTÉ 1951). Ebenso ließen sich allergische entzündliche Reaktionen bei der Hornhauttransplantation abschwächen (WALSER 1951).

Diese Wirkungsweise der Antihistaminica war mit unseren Methoden nicht zu untersuchen. Histamin wirkt, wie wir oben ausgeführt haben, nur in höheren Konzentrationen hemmend auf die dehydrierenden Fermente. Im Gewebe kommen unter natürlichen Bedingungen so hohe Histaminkonzentrationen nie vor. Es ließen sich für den Antagonismus Histamin-Antihistaminica Angriffspunkte an den dehydrierenden Fermentsystemen daher nicht wahrscheinlich machen.

b) *Antihistaminica als Metallkomplexbildner.* Unabhängig von dem Antagonismus zum Histamin haben Antihistaminica noch andere pharmakologische Wirkungen. Auf Grund ihrer chemischen Konstitution sind bestimmte von ihnen in der Lage, als Metallkomplexbildner zu wirken. Es ließen sich ähnlich wie mit Natriumthiosulfat auch mit einer Reihe von Antihistaminkörpern die Wirkungen von Kupfersalzen und Goldchlorid am Eidotter und am Dehydrasenversuch aufheben.

An den *Dehydrasen der überlebenden Cornea* ist die Schutzwirkung der Antihistaminica gegenüber Kupfersalzen und Goldchlorid nicht quantitativ meßbar (vgl. II. Mitteilung). Am besten hat sich hier das *Luvistin* bewährt. Die Hemmung der Formazanbildung durch Kupferacetat kann Luvistin 0,1% und 0,2% erheblich abschwächen.

Genau quantitativ faßbar war die Wirkungsstärke der einzelnen Antihistaminica gegenüber Kupfersalzen und Goldchlorid jedoch am *Eidotter*. Ordnet man die verschiedenen von uns geprüften Medikamente nach ihrer Wirksamkeit, so steht *Luvistin* an der Spitze, während *Thephorin* und *Soventol* am Ende der Reihe stehen. Diese Reihenfolge ergab sich sowohl bei Vergiftung des Eidotters mit Kupfersalzen als auch mit Goldchlorid (Abb. 2 und 3). Luvistin 1% kann sowohl die Kupfersulfat-

als auch die Goldchloridwirkung fast völlig aufheben. Thephorin dagegen zeigt in beiden Fällen kaum einen Effekt. Es ist danach anzunehmen, daß Tephorin und Soventol geringere komplexbildende Eigenschaften haben als Luvistin.

Ähnlich wie dies mit den übrigen Kupferkomplexbildnern möglich war, kann auch mit Hilfe der Antihistaminica die Hemmung der Eidottercoagulation durch Kupfersalze und Goldchlorid nach über 24 Std noch völlig rückgängig gemacht werden.

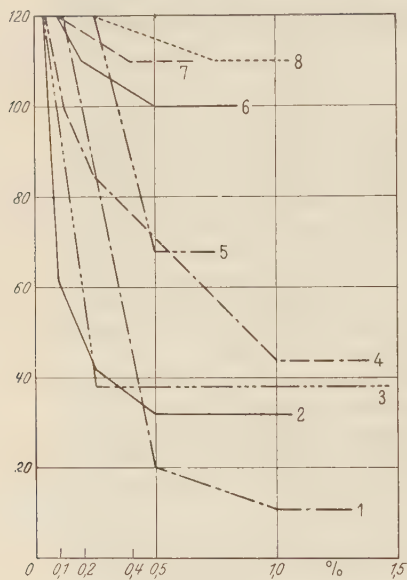


Abb. 2.

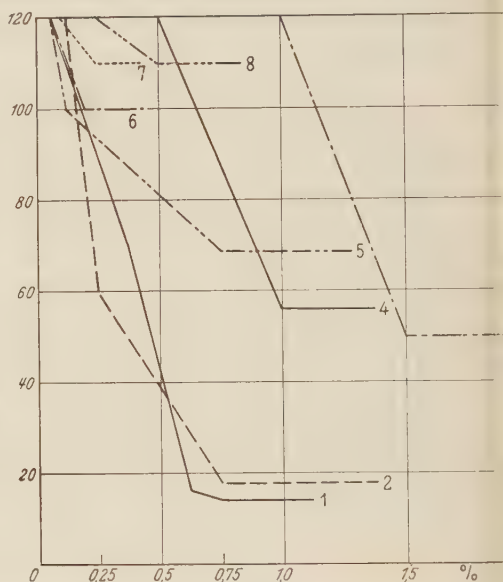


Abb. 3.

Abb. 2. Blockade der CuSO_4 -Wirkung am Eidotter durch Antihistaminica. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von CuSO_4 1:5000 läßt Coagulation erst nach 120 min eintreten. Antihistaminica können die CuSO_4 -Wirkung teilweise wieder aufheben. Abszisse: Konzentration der einzelnen Antihistaminica. Ordinate: Coagulationszeiten der Eidotteransätze mit CuSO_4 bei Zugabe von Antihistaminica. 1 Luvistin. 2 Antistin. 3 Pyribenzamin. 4 Neobridal. 5 Avil. 6 Tephorin. 7 Synpen. 8 Soventol.

Abb. 3. Blockade der Goldchloridwirkung durch Antihistaminica. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von Goldchlorid 1:2500 läßt Coagulation erst nach 120 min eintreten. Abszisse: Konzentration der einzelnen Antihistaminica. Ordinate: Coagulationszeiten der Eidotteransätze mit Goldchlorid 1:2500 bei Zugabe von Antihistaminica. 1 Luvistin. 2 Neobridal. 3 Pyribenzamin. 4 Antistin. 5 Avil. 6 Synpen. 7 Soventol. 8 Tephorin.

Jedenfalls ermutigen die guten Erfolge mit Antihistaminica in vitro dazu, auch in der Klinik bei *Cuprosis des Auges* eine Antihistaminbehandlung zu erproben. Am meisten Aussicht besteht dabei mit *Luvistin*. Allerdings können erst klinische Versuche klären, ob gegenüber der Natriumthiosulfatbehandlung Vorteile zu erhoffen sind.

c) Antihistaminica als Antagonisten tierischer Gifte.

Gegenüber tierischen Giften haben sich die Antihistaminica als entzündungshemmende Medikamente schon *klinisch* bewährt. Bei Bienen-, Wespen- und Hor-

nissenstichen wird sofortige Anwendung einer Antistinsalbe von KALLOS und KALLOS-DEFFNER (1949) empfohlen. FLEISCHMANN (1951) hat Antistin auch bei harmloseren Mückenstichen als entzündungshemmend beschrieben. Man nahm bis jetzt an, die Wirkung der Antihistaminica beruhe auf einer Blockade der Angriffspunkte des Histamins, das durch die Gifte in Gewebe in Freiheit gesetzt werde.

Unsere Versuche am Eidotter und an der überlebenden Hornhaut konnten einen direkten Antagonismus zwischen Antihistaminica und tierischen Giften beweisen. Schon in früheren Veröffentlichungen haben wir berichtet, daß die Dehydrasenhemmung und die Eidottercoagulationshemmung von Bienengift und Schlangengiften durch Antihistaminica verhindert werden kann (FLECKENSTEIN und JAEGER 1952, JAEGER 1952).

Der Eidotterversuch bot auch hier wieder die besten Möglichkeiten einer quantitativen Messung. Bienengift oder Kobragift 1:200000 lassen die Hitzecoagulation der Eidotteremulsion auch nach 2 Std noch nicht eintreten. Zugabe von Antihistaminsubstanzen kann diesen Gifteffekt in verschiedenem Umfang verhindern. Bienengift (Abb. 4) und Kobragift (Abb. 5) unterscheiden sich nur darin, daß das toxischere Bienengift auch höhere Konzentrationen der Antihistaminica zur Aufhebung des Gifteffektes erfordert.

Übereinstimmend gut wirken bei beiden Giften *Thephorin*, *Antistin*, *Pyribenzamin* und *Soventol*. Wenig wird dagegen der Gifteffekt durch *Avil* und *Neobridal* beeinflußt. Vergleicht man die Reihenfolge für die Wirkungsstärken der einzelnen Substanzen mit den Wirkungsstärken gegenüber Kupfersalzen und Goldchlorid am Eidotter, so finden sich charakteristische Unterschiede: *Thephorin* und *Soventol* waren gegenüber Kupfersalzen und Goldchlorid nur unzureichend wirksam, die Eidottercoagulationshemmung von Bienengift und Kobragift dagegen können sie völlig unterdrücken. Umgekehrt wirkte *Neobridal* bei Kupfersalzen und Goldchlorid gut, bei tierischen Giften dagegen schlecht. *Luvistin*, das bei Kupfersalzen und Goldchlorid an der Spitze stand, rückt bei tierischen Giften in die Mittelgruppe ab und muß hinter *Thephorin*, *Soventol*, *Antistin* und *Pyribenzamin* zurückstehen. Demnach muß man annehmen, daß der Blockierung der Giftwirkung von Kupfersalzen und Goldchlorid ein anderer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt als der Blockierung von tierischen Giften.

Der Antagonismus zwischen Antihistaminica und tierischen Giften ließ sich ebenso an der überlebenden Hornhaut zeigen (Tabelle 4). Kobragift 1:200 führt zu völliger Hemmung der dehydrierenden Fermentsysteme. Zugabe von *Thephorin*, *Antistin* oder *Pyribenzamin* schwächt

Tabelle 4. Hemmung der Kobragiftwirkung durch *Thephorin*.

Triphenylformazanbildung in überlebender Rindercornea (γ -Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht). Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + <i>Thephorin</i> $\frac{1}{16}$ %	Kobragift 1:200	Kobragift 1:200 + <i>Thephorin</i> $\frac{1}{16}$ %
Ohne Substrat	256	170	0	8
Mit Substrat	310	251	0	83

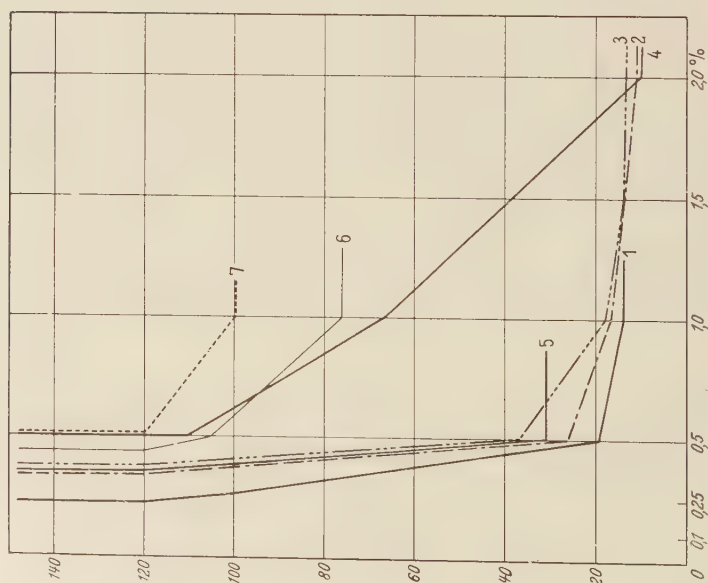


Abb. 4. Blockade der Bienenengiftwirkung am Eidotter durch Antihistaminica. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von Bienenengift 1:200 000 läßt Coagulation auch nach 120 min noch nicht eintreten. Abszisse: Konzentration der Antihistaminica. Ordinate: Coagulationszeiten der verpöfelten Eidotteransätze bei Zugabe von Antihistaminica. 1 Soyventol. 2 Antistin. 3 Luvistin. 4 Pyribenzamin. 5 Tephorin. 6 Neobridal. 7 Avil.

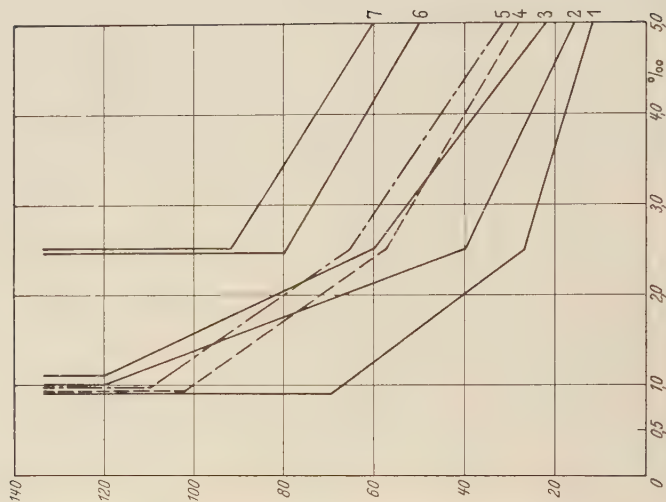


Abb. 5. Blockade der Kobragiftwirkung am Eidotter durch Antihistaminica. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von Kobragift 1:200 000 läßt Coagulation auch nach 120 min noch nicht eintreten. Abszisse: Konzentration der Antihistaminica. Ordinate: Coagulationszeiten der vergifteten Eidotteransätze bei Zugabe von Antihistaminica. 1 Tephorin. 2 Soyventol. 3 Antistin. 4 Luvistin. 5 Pyribenzamin. 6 Neobridal. 7 Avil.

dagegen den Gifteffekt ab. Die dabei erzielten Formazanwerte sind nicht hoch, jedoch ist zu bedenken, daß auch die Antihistaminica selbst etwas hemmend auf die dehydrierenden Fermente wirken.

Dieser Blockierung der Bienengift- und Schlangengiftwirkung *in vitro* entspricht *in vivo* ein entzündungshemmender Einfluß. Läßt man beim Kaninchen auf ein Auge eine Gifflösung einwirken (Bienengift oder Kobragift), auf das andere Auge dieselbe Gifflösung gemeinsam mit *Pyribenzamin*, *Thephorin* oder *Antistin*, so entwickelt sich an dem lediglich mit Gift behandelten Auge das typische Bild einer Bienengift- oder

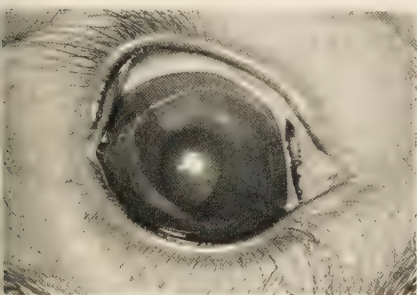


Abb. 6.

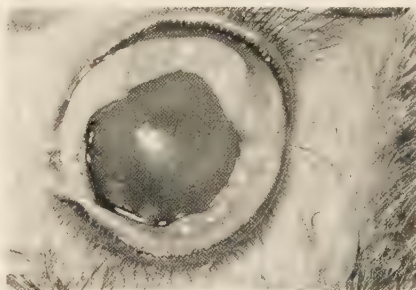


Abb. 7.

Abb. 6. Kobragift 1:500 mit Antistin 1,6 %. Rechtes Auge desselben Kaninchens wie in Abb. 7. 10 Std nach Giftgabe. Auge reizfrei.

Abb. 7. Kobragift 1:500 ohne Antistin. Linkes Auge 10 Std nach Giftgabe. Starke Chemosis. Beginnende Keratitis.

Schlangengiftkeratitis. An dem mit Antihistaminica zusätzlich behandelten Auge sind dagegen die Entzündungserscheinungen deutlich abgeschwächt (Abb. 6 und 7). Für Kobragift kann sogar in einigen Fällen die Entstehung einer Keratitis verhindert werden. Für Bienengift läßt sich nur ein leichter und abgekürzter Verlauf der Keratitis erzielen.

Um ihre volle Wirkung zu entfalten, müssen die Antihistaminica gleichzeitig mit dem Gift oder in den ersten Minuten nach dem Gift gegeben werden. Ähnliches beschreibt auch FLEISCHMANN (1951) für die Behandlung von Insektenstichen mit Antistin. Lag der Insektenstich länger als 20 min zurück, so war nur noch in Ausnahmefällen ein therapeutischer Erfolg zu verzeichnen.

Darin unterscheidet sich die Wirkung der Antihistaminica bei tierischen Giften auch *in vitro* grundlegend von derjenigen bei Kupfersalzen und Goldchlorid. Am Eidotter ließen sich diese Verhältnisse besonders gut studieren. Bei tierischen Giften muß die nachträgliche Gabe von Antihistaminica spätestens in den ersten 1—2 Std erfolgen. Eine ganz geringe Abschwächung der Kobragiftwirkung konnte lediglich mit Antistin 16 Std nach Vergiftung des Eidotters noch erreicht werden.

Bei dem sonstigen *Wirkungsmechanismus* der Antihistaminica liegt es nahe anzunehmen (FLECKENSTEIN und JAEGER), daß die Antihistaminica in ihrer Eigenschaft als stark adsorbierbare organische Kationen die Reaktionsorte des Giftes besetzen. Nachträglich vermögen sie jedoch nicht mehr die Gifte von diesen Reaktionsorten zu verdrängen.

3. Zink.

Während komplexbildende Substanzen nur in dem besonderen Falle der Cuprosis des Auges Verwendung fanden und die Antihistaminica bis jetzt lediglich in Form der Antistintropfen Eingang in die Augenheilkunde gefunden haben, ist das Zink bei entzündlichen Veränderungen der Bindehaut und Hornhaut ein altbewährtes und heute noch weit verbreitetes Medikament. Alles was wir über Eigenschaften und Wirkungsmechanismus von Zink erfahren können, ist für den Augenarzt von Interesse.

Die *bisherige Interpretation der entzündungshemmenden Wirkungen des Zink* erfolgte in zweierlei Weise:

a) *Zink als Adstringens*. Zink wirkt in niedrigen Konzentrationen gefäßabdichtend und gefäßverengend, wie schon HEINZ (1889) am Froschesenterium zeigen konnte. Es unterscheidet sich dabei jedoch nicht von anderen Adstringentien wie Silber, Blei, Alaun, Kupfer, Quecksilber u. a. Die besonders bevorzugte Stellung des Zink in der Augenheilkunde war mit diesen adstringierenden Eigenschaften allein nicht befriedigend zu erklären. Seine therapeutische Bedeutung war um so merkwürdiger, als *Zink die Bakterien des Bindehautsackes nicht abtötet*. So hat schon ROBERT KOCH nachgewiesen, daß eine 1%ige Zinkchloridlösung auch in 60 Tagen den *Micrococcus prodigiosus* nicht beeinträchtigt. Milzbrandsporen bleiben in einer 5%igen Zinkchloridlösung länger als 30 Tage am Leben. Nach McCLINTIC gehen Staphylokokken in einer 25%igen (!) Zinkchloridlösung erst nach 30 min zugrunde, *Bacterium coli* nach 10 min (JAEGER 1931). Die Einwirkung von Zink auf den *Diplobacillus Morax-Axenfeld* hat SILVA (1906) eingehend untersucht. Auch er konnte durch Zink in therapeutisch anwendbaren Dosierungen keine Abtötung der Keime erreichen.

b) *Zink als Proteasenhemmstoff*. Um die empirisch sichergestellten Zinkwirkungen speziell bei der *Diplobacillenconjunctivitis* besser erklären zu können, hat ABE (1926) auf eine weitere Eigenschaft hingewiesen: Zink ist in der Lage, bei einer Konzentration von 0,1—10% proteolytische Fermente zu hemmen. *Diplobacillen* produzieren aber, ebenso wie auch andere Bakterien, derartige proteolytische Fermente. Hier war ein gewisser Anhaltspunkt für die Schutzwirkung des Zink bei *Diplobacillenconjunctivitis* gegeben.

Zink als Bienengift- und Schlangengiftinhibitor am Auge.

a) *In-vivo-Versuche*. Neben den adstringierenden Eigenschaften und der Hemmung proteolytischer Fermente hat sich aber in jüngster Zeit noch ein *weiterer entzündungshemmender Wirkungsmechanismus* von Zink gefunden: *Zink blockiert annähernd vollständig die schweren Entzündungen, die durch Bienengift und Schlangengifte am Auge hervorgerufen werden* (FLECKENSTEIN und JAEGER 1952). Im Tierversuch läßt sich

der Einfluß des Zink auf den Ablauf einer Bienengift- und Schlangengiftentzündung eindrucksvoll zeigen.

Gibt man *Bienengift* 1:200 in den Bindehautsack des Kaninchens, so entwickelt sich das schon bekannte schwere Bild einer Bienengiftkeratitis (Abb. 9). Völlig anders ist das Bild, wenn die Giftlösungen zusätzlich 0,5% bis 1% Zinksulfat oder Zinkacetat enthalten. Dann bestehen nur vorübergehende conjunctivale Reizerscheinungen, die nach wenigen Stunden wieder verschwinden. Die Hornhaut ist nicht beteiligt, 1 Tag nach Giftgabe ist das Auge wieder völlig reizfrei (Abb. 8).

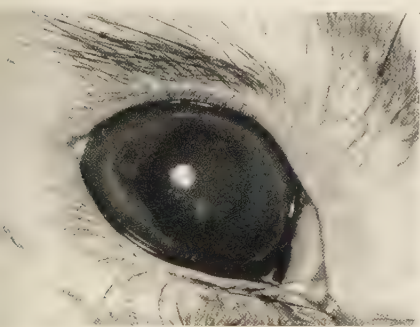


Abb. 8.

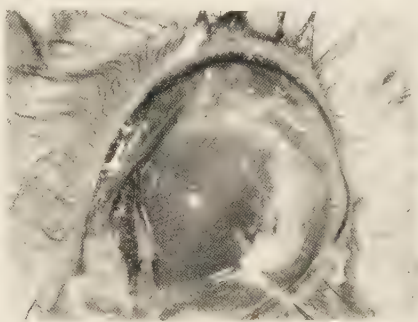


Abb. 9.

Abb. 8. Bienengift 1:200 und Zinkacetat 1%. Rechtes Auge vom gleichen Kaninchen wie Abb. 9. 1 Tag nach Giftgabe. Praktisch reizfrei.

Abb. 9. Bienengift 1:200 ohne Zink. Linkes Auge 1 Tag nach Giftgabe.

Histologisch (4 Augen, Enucleation 1 Tag nach Giftgabe) fand sich lediglich eine Hyperämie der Bindehautgefäße. Im Sekret des Bindehautsacks zahlreiche Leukocyten. Die Hornhaut war völlig intakt.

Dieselbe entzündungshemmende Wirkung entfaltet Zink gegenüber *Schlangengiften*. Die conjunctivalen Reizerscheinungen nach Gift + Zink sind hier sogar noch geringer (Abb. 10 und 11). Dabei war es gleichgültig, ob Zinksulfat oder Zinkacetat verwendet wurde. Beide machten von sich aus am Kaninchen leichte conjunctivale Reizerscheinungen, Zinksulfat 1% etwas mehr als Zinkacetat 1%.

b) *In-vitro-Versuche*. Nun ist aber Zink auch in vitro ein hochwirksamer Bienengift- und Schlangengiftinhibitor (FLECKENSTEIN und GERKHARDT 1951). Am Muskelbrei und am Eidotter lassen sich die toxischen Wirkungen dieser Gifte mit Hilfe von Zink vollständig oder annähernd vollständig unterdrücken. Aus diesem Grunde lag es nahe, die entzündungshemmende Wirkung von Zink am Auge mit einem solchen Schutzeffekt an Dehydrasen und Eidotter in Beziehung zu bringen. Unsere Versuche sollten diese Zusammenhänge durch Untersuchungen parallel in vivo und in vitro aufklären.

Läßt man am *lebenden* Kaninchen auf ein Auge Bienengift, auf das andere Auge Bienengift und Zink einwirken, *enucleiert die Augen* jeweils nach 1 Tag und nach 6 Tagen und untersucht die Corneae im TTC, so entspricht dem Unterschied im klinischen Bild (vgl. Abb. 8 und 9) ein

ebenso eindrucksvoller Unterschied in der Dehydrasenaktivität (Tabelle 5). Die mit Gift allein behandelten Corneae zeigen in vitro eine Hemmung der Dehydrasen von 75—80%, die in Gegenwart von Zink mit Gift behandelten Corneae dagegen unterscheiden sich kaum von den unvergifteten Kontrollen.

Dieser Schutzeffekt des Zink ließ sich in gleicher Weise auch an den dehydrierenden Fermenten der *überlebenden Cornea* zeigen. Hier mußten jedoch niedrigere Konzentrationen von Zink angewendet werden. Denn

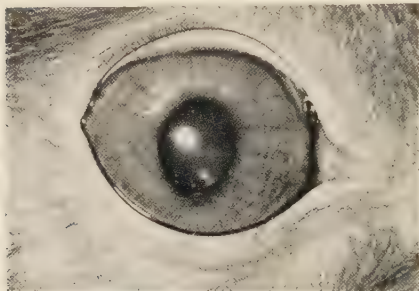


Abb. 10.

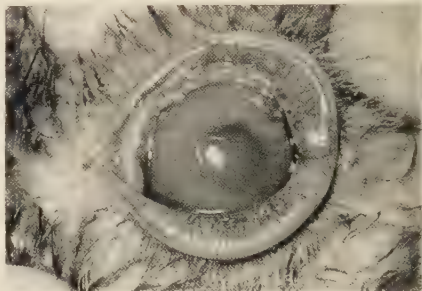


Abb. 11.

Abb. 10. Sepedon haemachates 1:200 und Zinkacetat 1%. Rechtes Auge desselben Kaninchens wie in Abb. 11. 20 Std nach Giftgabe. Vollkommen reizlos.

Abb. 11. Sepedon haemachates 1:200 ohne Zink. Linkes Auge 20 Std nach Giftgabe. Chemosis, conjunctivale Injektion und beginnende Keratitis.

Tabelle 5. Hemmung der Bienengiftwirkung durch Zink.

Vergiftung am lebenden Kaninchen (Bienengift 1:200.) Triphenylformazanbildung der excidierten *überlebenden* Kaninchencornea. (γ -Triphenylformazan/100 mg Trockengewicht.)

Enucleation nach Vergiftung	Unvergiftete Cornea		Vergiftete Cornea		Vergiftete Cornea + Zink	
Tage	Triphenyl Formazan	Hem- mung %	Triphenyl Formazan	Hem- mung %	Triphenyl Formazan	Hem- mung %
1	995	0	212	79	965	3
6	995	0	240	76	990	0

Zink allein hemmt, wie Tabelle 6 zeigt, in höheren Konzentrationen ebenfalls die Dehydrasen.

Zinkacetat schädigt dabei weniger stark als Zinksulfat. Es bewährte sich deshalb für unsere Versuche an der *überlebenden Cornea* etwas besser: Zinkacetat $\frac{1}{8}\%$ bewirkt selbst nur eine Dehydrasenhemmung von 10—22%, kann aber noch einen deutlich erkennbaren Schutzeffekt gegenüber Bienengift und Schlangengiften entfalten. Am lebenden Auge waren höhere Konzentrationen von Zink erforderlich gewesen, weil ein Teil des Zink sofort durch die alkalische Reaktion der Tränenflüssigkeit und des Bindehautsekretes als Hydroxyd gefällt wird. In vitro dagegen kommt die volle Zinkkonzentration an der Cornea zur Auswirkung.

Tabelle 6. *Dehydrasenhemmende Wirkung der Zinksalze an ganzer überlebender Cornea.*

Inkubation mit Zn-Salz 1 Std. bei 37°. — Inkubation in TTC 5%/₀₀. 1 Std bei 37°. Prozent-Hemmung der Triphenylformazanbildung im Vergleich zu Kontrollen, die in physiologischer NaCl inkubiert waren. Mittelwerte aus 8 Versuchen.

	Konzentration						
	1:200 %	1:300 %	1:400 %	1:500 %	1:800 %	1:1000 %	1:5000 %
Zinkacetat . . .	83	72	62	36	10—22	0—18	0
Zinksulfat . . .	82	78	63	45	30	22	0

Für *Kobragift* (Tabelle 7) ließ sich die Blockierung der Giftwirkung an den dehydrierenden Fermenten der überlebenden Cornea ohne Schwierigkeit zeigen. Kobragift 1:200 ohne Zink brachte totale Hemmung der TTC-Reduktion. Zugabe von Zinkacetat $\frac{1}{8}$ % zur Giftinkubation erzielte Formazanwerte, die etwa den giftfreien Kontrollen mit Zinkacetat allein entsprechen. In derselben Versuchsanordnung bewährte sich der Schutzeffekt des Zink auch an Toxin von *Sepedon haemachates* (Tabelle 8).

Tabelle 7. *Hemmung der Kobragiftwirkung durch Zink.*

Triphenylformazanbildung in überlebender Rindercornea (γ -Triphenylformazan/100 mg Trockengewicht Cornea). Mittelwerte aus 6 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %	Kobragift 1:200	Kobragift 1:200 + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %
Ohne Substrat	205	180	0	144
Mit Substrat	240	190	0	217

Tabelle 8. *Hemmung der Giftwirkung von Sepedon haemachates durch Zink.*

Triphenylformazanbildung in überlebender Rindercornea. (γ -Triphenylformazan/100 mg Trockengewicht Cornea). Mittelwerte aus 6 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %	Sepedon 1:200	Sepedon 1:200 + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %
Ohne Substrat	218	192	59	180
Mit Substrat	239	215	81	233

Am *isolierten Cornealepithel* war ebenfalls eine deutliche Abschwächung der Giftwirkung von Kobra 1:500 und Sepedon haemachates 1:500 zu finden. Tabelle 9 zeigt die Giftabschwächung bei Kobra- und Sepedon haemachates-Toxin. Die Menge gebildeten Formazans bei den Ansätzen mit Gift + Zinkacetat erreicht fast die Werte der giftfreien Kontrollen mit Zink allein.

Etwas schwieriger als bei den anderen Giften war beim *Bienengift* die Inaktivierung durch Zink an der überlebenden Cornea zu zeigen. Es mußte wegen der stärkeren Acidität des Bienengiftes in Veronalnatrium-HCl-Puffer gearbeitet

werden. Dabei traten mit ungereinigtem Bienengift Störungen auf, die bei der natürlichen Pufferung am lebenden Organismus und im Bindehautsack nicht vorhanden waren.

Tabelle 9. *Dehydrasenhemmung am abradierten Cornealepithel durch Kobragift und Sepedonhaemachates-Toxin. Abschwächung der Giftwirkung durch Zinkacetat.*

γ -Triphenylformazan/100 mg Epithel (Feuchtgewicht). Substrat: Na-citrat 0,2 mol. Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %	Vergiftet	Vergiftet + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %
Kobra 1:500				
ohne Substrat	133	89	17	66
mit Substrat	220	114	20	103
Sepedon 1:500				
ohne Substrat	108	71	7	50
mit Substrat	132	79	16	69

Das getrocknete Bienengift (Nativgift), das uns zunächst zur Verfügung stand, enthält neben dem reinen Toxin auch noch andere Sekretbestandteile der Giftdrüse (Schleimstoffe, Zelldetritus u. a.). Diese Ballaststoffe stören bei einer ungeschulten Lösung von Bienengift + Zinkacetat mit einem p_H von 5,4 nicht. Versucht man jedoch, die Mischung Gift + Zink mit Hilfe von Veronalnatrium-HCl-Puffer auf annähernd neutrale Reaktion zu bringen, so fällt ab p_H 6,0 ein Niederschlag aus, der bis p_H 7,0 noch weiter zunimmt. Die Toxizität des Giftes wird dadurch nicht beeinträchtigt. Jedoch war keine Schutzwirkung von Zink mehr zu finden. Zink wird anscheinend in diesem Fall an die Ballaststoffe gebunden, bevor es an der überlebenden Cornea zur Wirkung kommen kann. Im Gift allein und im Zink allein war bei Veronalnatrium-HCl-Puffer dieser Niederschlag nicht zu beobachten. Zink fiel erst bei einem p_H von über 7,4 als Zinkhydroxyd aus.

Erst als wir gereinigtes Bienengift für unsere Versuche verwendeten, gelang es uns, die Schutzwirkung des Zink gegenüber Bienengift auch an der überlebenden Cornea zu zeigen. In diesem gereinigten Bienengift, einem leicht wasserlöslichen weißen Pulver, sind alle Ballaststoffe durch Pikratfällung beseitigt (FORSTER 1949). Die Giftwirkung wird dadurch auf das 3—4fache erhöht. Eine Mischung von gereinigtem Bienengift + Zinkacetat zeigte zwischen p_H 6,0 und 7,2 keinen Niederschlag. Das Zink war in vollem Umfang noch wirksam und konnte so die dehydrasenhemmende Wirkung von Bienengift abschwächen.

Die Inaktivierung von *Bienengift* durch Zink an der überlebenden Cornea zeigt Tabelle 10. Inkubation in einer Konzentration von 1:1000

Tabelle 10. *Hemmung der Bienengiftwirkung durch Zink.*

Triphenylformazanbildung in überlebender Rindercornea (γ -Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht). Mittelwerte aus 4 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %	Bienengift 1:1000	Bienengift 1:1000 + Zn-acetat $\frac{1}{8}$ %
Ohne Substrat	240	207	0	113
Mit Substrat	260	217	0	215

gereinigten Giftes verursacht totale Hemmung der dehydrierenden Fermente. Zugabe von Zinkacetat $\frac{1}{8}\%$ inaktiviert das Gift so stark, daß die Formazanwerte dieser Ansätze nur wenig unter den Kontrollen mit Zink allein liegen.

Demnach war es uns gelungen, in Analogie zur entzündungshemmenden Wirkung des Zink am Kaninchenauge auch an den Dehydrasen der überlebenden Hornhaut den Schutzeffekt von Zink bei Bienengift und Schlangengiften zu zeigen. In welcher Weise Zink die Dehydrasen des Gewebes schützt, war allerdings aus diesen Versuchen an der überlebenden Hornhaut noch nicht zu erkennen. Sicher stellt Zink keinen universalen Dehydrasenschutzfaktor dar. Denn gegenüber chemischen Entzündungsgiften (Allylsenfö, Acrolein und Chloracetophenon) war es wirkungslos. Auch die Giftwirkung von Kupfersalzen und Goldchlorid ließ sich durch Zink nicht beeinflussen. Zink richtet sich spezifisch gegen Toxine vom Typ des Bienengifts und der Schlangengifte.

Wirkung weiterer Substanzen auf Bienengift und Schlangengifte.

Besteht nun ein derartiger Antagonismus zu Bienengift und Schlangengiften nur für das Zink, oder zeigen auch andere Substanzen entsprechende Wirkungen?

a) Der *Einfluß sonstiger zweiwertiger Kationen* (Calcium, Cobalt, Mangan und Magnesium) hat schon früher eine Bearbeitung gefunden. Keine dieser Substanzen konnte im Eidotter die Giftwirkungen aufheben (FLECKENSTEIN und GERKHARDT 1951). Dagegen ließ sich die Dehydrasenhemmung am Muskelbrei durch Kobalt und Magnesium abschwächen. Am Kaninchenauge verhalten sich Bienengift und Schlangengifte nicht einheitlich (FLECKENSTEIN und JAEGER 1952). Bienengift konnte nur durch Zink inaktiviert werden. Kobra- und Sepedon haemachates-Gift wurden dagegen auch noch von Mangan, Cobalt und Calcium in ihrer entzündungserregenden Wirkung abgeschwächt. Es scheint sich dabei aber nicht um einen spezifischen Antagonismus dieser zweiwertigen Kationen zu den Schlangengiften zu handeln. Vieles spricht dafür, daß Mangan, Cobalt und Calcium eine ähnliche Abdichtung des Epithels bewirken, wie es für Calcium schon an anderer Stelle besprochen wurde.

b) Eine weitere Frage war, ob außer Zink noch *andere Metallsalze* als Giftinhibitoren in Frage kommen. Der Eidotterversuch bot dabei die bequemste und schnellste Möglichkeit, eine große Zahl von Metallsalzen zu prüfen. Dabei waren *unwirksam*: Gold, Silber, Kupfer, Quecksilber, Aluminium, Antimon und Wismut. Außer Zink fanden wir nur noch *Giftinaktivierungen* durch Cadmium, Blei und Arsen (*in Form des Neosalvarsan*). Die Giftinaktivierung war jedoch sowohl für Bienengift (Abb. 12) als auch für Kobragift (Abb. 13) wesentlich schwächer

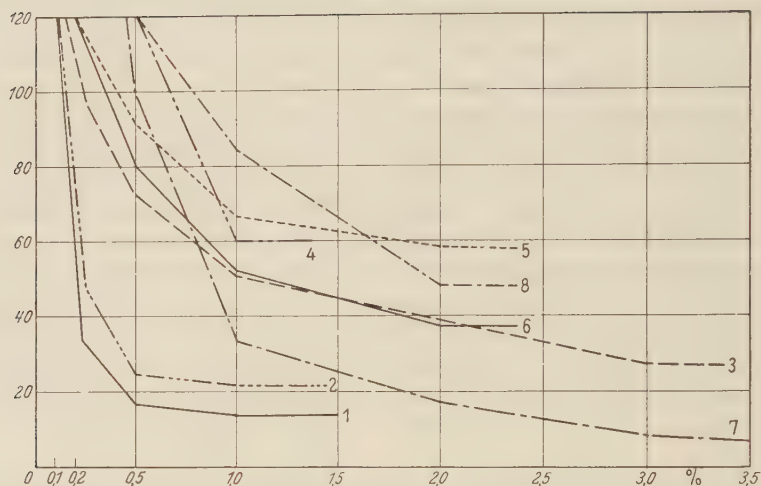


Abb. 12. Blockade der Bienengiftwirkung am Eidotter durch Metallsalze. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von Bienengift 1:200 000 läßt die Dottercoagulation auch nach 120 min noch nicht eintreten. Abszisse: Konzentration der Metallsalze. Ordinate: Coagulationszeiten der vergifteten Eidotteransätze bei Zugabe der Metallsalze. 1 Zinkacetat. 2 Zinksulfat. 3 Cadmiumchlorid. 4 Cadmiumjodid. 5 Cadmiumacetat. 6 Cadmiumsulfat. 7 Neosalvarsan. 8 Bleiacetat.

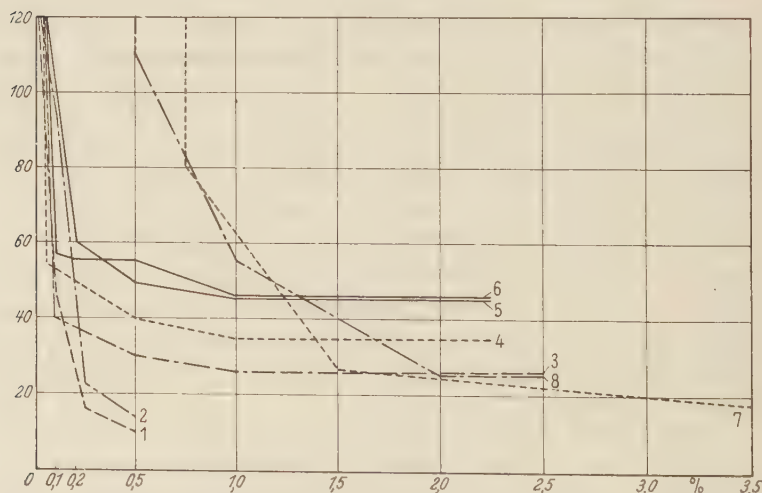


Abb. 13. Blockade der Kobragiftwirkung am Eidotter durch Metallsalze. Normale Dottercoagulation in 7 min. Zugabe von Kobragift 1:200 000 läßt die Dottercoagulation auch nach 120 min noch nicht eintreten. Abszisse: Konzentration der Metallsalze. Ordinate: Coagulationszeiten der vergifteten Eidotteransätze bei der Zugabe der Metallsalze. 1 Zinkacetat. 2 Zinksulfat. 3 Cadmiumchlorid. 4 Cadmiumjodid. 5 Cadmiumacetat. 6 Cadmiumsulfat. 7 Neosalvarsan. 8 Bleiacetat.

ausgeprägt als bei Zink. Auch ist keine dieser Substanzen geeignet, Zink am Auge als entzündungshemmendes Medikament zu ersetzen.

c) Am Eidotter hatten schon FLECKENSTEIN und FETTIG (1951) eine Giftinaktivierung durch *Natriumfluorid*, *Natriumoxalat*, *Phloridzin* und andere Phosphataseinhibitoren gefunden. Ein derartiger Antagonismus ließ sich auch an der überlebenden Cornea zeigen (Tabelle 11). Dagegen konnte er am lebenden Kaninchenaugen nicht reproduziert werden. Dieses unterschiedliche Verhalten von *Natriumfluorid*, das an überlebender Hornhaut, Muskelbrei und Eidotter die Gifte inaktivieren kann, in vivo dagegen nicht, hat vermutlich durch Untersuchungen von BOQUER (persönliche Mitteilung) seine Aufklärung gefunden. Die Fluoridwirkung läßt sich nämlich auch in vitro (z. B. am Eidotter) durch Zufuhr von Calcium wieder rückgängig machen (Bildung von unlöslichem CaF_2). Wenn man bedenkt, daß im lebenden Gewebe reichlicher Nachschub von Calciumionen möglich ist, so wird verständlich, daß *Natriumfluorid* in vivo die Gifte schlechter inaktivieren kann, als in vitro.

Tabelle 11. *Hemmung der Kobragiftwirkung durch NaF.*

Triphenylformazanbildung in überlebender Rindercornea (γ -Triphenylformazan 100 mg Trockengewicht). Mittelwerte aus 3 Versuchen.

	Giftfreie Kontrolle	Giftfreie Kontrolle + $\text{NaF } 1/2\%$	Kobragift 1:200	Cobragift 1:200 + $\text{NaF } 1/2\%$
Ohne Substrat	220	220	0	140
Mit Substrat	248	234	0	174

d) Ein umgekehrtes Verhalten — Giftinaktivierung am Kaninchenaugen, dagegen keine Inaktivierung am Muskelbrei und Eidotter — zeigt eine andere Gruppe von Substanzen: *Thrombocid* und *Heparin*. HABERMANN (1952) hat deshalb Zweifel geäußert, ob Dehydrasenhemmung und Entzündungserregung bei diesen tierischen Giften überhaupt in Zusammenhang zu bringen seien. Wir prüften jedoch ein mit *Thrombocid* versetztes Bienengift an der überlebenden Hornhaut und fanden auch hier volle Giftinaktivierung — bei erhaltener Toxizität des Giftes im Eidotter!

Dieselbe Veränderung der Gifte kann man erreichen, wenn man sie in Lösung ein paar Tage stehen läßt. Dann ist zu beobachten, daß die entzündungserregende Wirkung am Kaninchenaugen erheblich nachläßt, trotz unveränderter Toxizität am Eidotter und am Muskelbrei. Prüft man dazu aber dieses abgestandene Gift an der überlebenden Hornhaut, so findet sich auch hier ein Nachlassen der Dehydrasenhemmung.

Es scheint also durch *Thrombocid* und *Heparin* oder einfach durch längeres Stehen der Gifte eine Komponente, die das Eindringen des Toxins in intaktes Gewebe ermöglicht, denaturiert oder gebunden zu werden. Die Toxine kommen nur noch an aufgeschlossenen Systemen (Eidotter und Muskelbrei) zur vollen Wirkung. Sie sind dann in ihrem Verhalten dem Ammodytostoxin vergleichbar: Hohe Toxizität am Eidotter und am Muskelbrei, bei geringen Entzündungswirkungen am Auge und schlechtem Eindringungsvermögen in die überlebende Hornhaut.

Wirkungsmechanismus von Zink.

Es zeigte sich also, daß mehrere Möglichkeiten bestehen, die entzündungserregenden Wirkungen dieser Gifte zu unterdrücken. *Zink*

nimmt jedoch unter all diesen Giftinhibitoren eine zentrale Stellung ein, da es gleichmäßig am Kaninchenauge, an der überlebenden Hornhaut, am Muskelbrei und am Eidotter die Giftwirkungen blockiert. An Wirkungsstärke übertrifft es noch die Antihistaminica, die als einzige Substanzen vergleichbare antagonistische Wirkungen gegenüber diesen Giften aufweisen.

Vielleicht besteht auch im Wirkungsmechanismus eine Verwandtschaft zu den Antihistaminica. FLECKENSTEIN und JAEGER (1952) haben durch das Studium der Kinetik der Giftnaktivierung am Eidotter Gründe dafür beigebracht, daß das Zink nicht direkt mit den Giften reagiert, sondern das Toxin durch Blockierung der Reaktionsorte wirkungslos macht. Dies würde einem Wirkungsmechanismus *nach Art der kompetitiven Hemmung* entsprechen.

Auf jeden Fall ist ein physiologischer Antagonismus zwischen Zink und Gift und nicht etwa eine Zerstörung der Gifte durch Zink wahrscheinlich. Sonst wäre der hohe Zinkgehalt zahlreicher Schlangengifte nicht zu verstehen. DELEZENNE hat schon 1919 für Colubridengifte einen Zinkgehalt von 0,31—0,56% der Trockensubstanz, bei Viperidengiften dagegen niedrigere Zinkwerte gefunden. Auf die biologische Bedeutung dieses Zinkgehaltes haben erstmalig FLECKENSTEIN und GERKHARDT (1951) hingewiesen: Zink kann als Schlangengiftinhibitor die Schlangen vor den toxischen Wirkungen ihres eigenen Sekretes schützen.

Unsere Untersuchungen geben dazu noch einen wichtigen Hinweis, warum die Colubridengifte einen höheren Zinkgehalt haben als die Viperidengifte: Für Kobra- und Sepedon haemachates-Toxin (Colubridengifte) fanden wir am Auge und am intakten Epithel der überlebenden Hornhaut starke toxische Wirkungen, die sich jeweils durch Zinkzusatz abschwächen ließen. Ammodytes dagegen (als Viperidengift) wirkte am Auge und an der überlebenden Hornhaut nicht toxisch, weil es in das intakte Epithel nicht eindringen konnte. Demnach besteht für die Ammodytes-schlange gar keine Gefahr lokaler toxischer Wirkungen an ihrer eigenen Schleimhaut. Ein hoher Zinkgehalt ist demnach bei den schlecht permeablen Viperidengiften als Schutzmechanismus entbehrlich, obwohl am Eidotter und Muskelbrei teilweise toxischere Wirkungen zu finden sind als bei manchen Colubridengiften. Auch diese Beobachtung spricht dafür, daß das Zink als natürlicher Schutzfaktor bei der Schlange Schädigungen durch Resorption ihres eigenen Sekretes verhindern hilft. Ein solcher Schutzmechanismus ist aber nur dann sinnvoll, wenn die *Giftnaktivierung durch Zink reversibel* ist. Schon an anderer Stelle haben wir Beispiele für die Reversibilität des Zinkeffektes gebracht (FLECKENSTEIN und JAEGER 1952).

Zeitpunkt der Zinkbehandlung.

Neben den mehr theoretischen Problemen des Wirkungsmechanismus stellt sich für den Augenarzt noch eine wichtige praktische Frage: Inwieweit ist die *Giftnaktivierung durch Zink vom Zeitpunkt der Zinkgabe abhängig*?

Versuche am Kaninchenauge haben gezeigt, daß *Zinkvorbehandlung* zwar keinen vollständigen Schutz gewährt, daß aber die Bienengift- und Schlangengiftentzündung deutlich abgeschwächt wird. *Nachträgliche Zinkgabe* kann am Kaninchenauge in den ersten Minuten das Gift an-

nähernd in gleicher Weise inaktivieren wie bei gleichzeitiger Anwendung. Wird Zink jedoch später als 5 min gegeben, so kann es nur noch abschwächend wirken. Am Eidotter besteht etwas länger die Möglichkeit durch nachträgliche Zinkgaben das Gift zu inaktivieren. Zu vergifteten Eidotteransätzen (Bienengift, Kobragift und Sepedon haemachates-Toxin) wurden während der Giftinkubation in wachsendem zeitlichen Abstand gleiche Zinkmengen zugegeben. Nach Abschluß der Inkubation wurden die Coagulationszeiten gemessen. Abb. 14 zeigt für die 3 Toxine

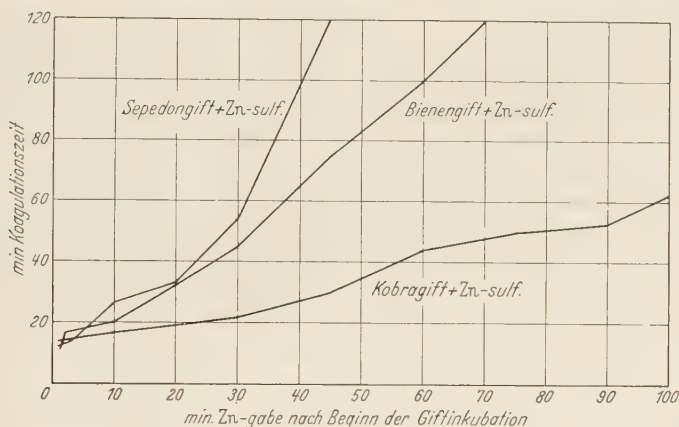


Abb. 14. Inaktivierung von Bienengift und Schlangentoxinen durch nachträgliche Zinkgaben. Abszisse: Zeitpunkt der Zinkgabe in Minuten nach Beginn der Giftinkubation. Ordinate: Coagulationszeiten der vergifteten und nachträglich mit Zink beschickten Eidotteransätze. Normale Dottercoagulation in 7 min. Vergiftete Dotteransätze (Bienengift, Kobratoxin und Sepedonhaemachates-Toxin), jeweils 1:200 000, coagulieren auch nach 120 min noch nicht. Zinksulfat $\frac{1}{10}$ %.

die Abhängigkeit der Giftinaktivierung vom Zeitpunkt der nachträglichen Zinkgabe. Lediglich bei Kobragift war nach 2 Std noch eine Abschwächung der toxischen Wirkung durch Zink zu erkennen. Die Gifte verhalten sich gegenüber Zink also genau so wie gegenüber den Antihistaminica. Eine Inaktivierung nach Stunden und Tagen, wie dies für die Kupfervergiftung des Eidotters möglich war, ist bei Bienengift und Schlangengiften nicht zu erreichen.

Beziehungen zu den Funktionen von Zink im normalen Stoffwechsel.

Möglicherweise bestehen auch noch Beziehungen zwischen den therapeutischen Wirkungen des Zink und seinen Funktionen im normalen Stoffwechsel der Hornhaut. Zink ist für die Hornhaut ein unentbehrliches Spurenelement. *Zinkmangelernährung* führt bei Ratten zur Hornhauttrübung und -vascularisation (FOLLIS, DAY und McCOLLUM 1941). Allgemein bekannt ist die Rolle des Zinks für die Wirkung der Kohlensäureanhydratase. Auch in der Cornea ist dieses Ferment enthalten, das die Reaktion $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ beschleunigt (BAKKER 1941). Ein großer Teil des Zinkgehaltes der normalen Cornea ist Bestandteil der Kohlensäureanhydratase.

Die Hornhautveränderungen bei Zinkmangelernährung sind aber nicht lediglich mit einem Ausfall der Kohlensäureanhydratase erklärt. Wird nämlich die CO_2 -Abgabe der Hornhaut auf physikalischem Wege gedrosselt (BAKKER 1941) und so die Kohlensäureanhydratase ausgeschaltet, so treten keine Hornhautveränderungen auf. Schon TAUBER und KRAUSE (1943) haben darauf hingewiesen, daß *Beziehungen von Zink zum Kohlenhydratstoffwechsel* vorliegen müssen (Zinkgehalt des Insulins). Sicher hat Zink also, neben seiner Funktion in der Kohlensäureanhydratase noch andere Aufgaben im Stoffwechsel. Ob diese Funktionen im Stoffwechsel des Gewebes mit der entzündungshemmenden Wirkung von Zink in Verbindung gebracht werden dürfen, kann erst weitere Forschung klären.

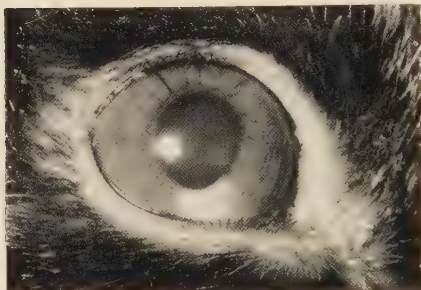


Abb. 15.

Abb. 15. Bienengift 1:200. 8 Std lokal mit Cortisontropfen vorbehandelt. Rechtes Auge vom gleichen Kaninchen wie in Abb. 16. 2 Monate nach Giftgabe. Iris lediglich nach unten sektorenförmig depigmentiert. Hornhaut klar.

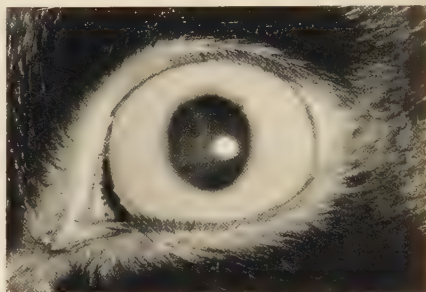


Abb. 16.

Abb. 16. Bienengift 1:200. Ohne Cortisonvorbehandlung. Linkes Auge 2 Monate nach Giftgabe. Total depigmentierte Iris. In Hornhaut noch interstitielle Gefäße zu zentraler Macula ziehend.

4. Monojodessigsäure und Cortison.

Komplexbildende Substanzen, Antihistaminica und Zink folgen einem einheitlichen Prinzip: Sie bewirken Schutz der Dehydrasen vor dem Zugriff der Toxine entweder durch direkte Reaktion mit dem Gift oder durch Blockierung der Wirkungsorte im Gewebe. Dieser Mechanismus der Entzündungshemmung ist durchaus sinnvoll, denn er wendet sich nicht gegen Symptome der Entzündung, sondern verhindert die primäre Schädigung des Zellstoffwechsels.

Auf ganz anderem Wege wirkt die *Monojodessigsäure*, die nach KÖHLER, SCHARF, MAUER und MÜNICH (1951) bei experimentellen Entzündungen, welche teils durch Kupfer teils durch Formaldehyd hervorgerufen wurden, antiphlogistische Eigenschaften hat.

Zunächst mag es verwunderlich erscheinen, daß die durch ein Fermentgift hervorgerufene Entzündung durch ein zusätzliches Fermentgift behandelt werden kann. Trotzdem ist der Wirkungsmechanismus verständlich. Bekanntlich läßt die Schädigung der dehydrierenden Fermente eine vermehrte Glykolyse in Gang kommen. Diese Glykolyse führt zur Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte im Gewebe. Die dadurch hervorgerufene Acidosis stellt den spezifischen Reiz für die Invasion von

Entzündungszellen dar. Wird nun zusätzlich die Glykolyse durch Monojodessigsäure geschädigt, so werden auch Acidosis und nachfolgende zellige Infiltration weniger stark ausfallen (SCHARF 1950).

Die Befunde an Monojodessigsäure wurden von SCHARF (1950) in Zusammenhang gebracht mit den Wirkungen von *Nebennierenrindenhormonen*. KÖHLER, MÜNICH und SCHARF (1952) äußerten die Vermutung, auch ACTH entfalte durch Glykolysehemmung antiphlogistische Effekte. Zwar wirkt nach Untersuchungen von WOODS und WOOD (1952) ACTH lokal am Auge nicht entzündungshemmend, dagegen ist für Cortison ein lokaler antiphlogistischer Effekt bei den verschiedensten entzündlichen Erkrankungen des Auges bekannt. Experimentelle Entzündungen am Auge durch Injektion pflanzlicher (Abrin) und bakterieller (Staphylokokken) Toxine ließen sich mit lokaler Cortisonbehandlung unterdrücken oder wenigstens abschwächen (WOODS und WOOD 1952). Aus diesem Grunde lag es nahe, Cortison auch bei Bienengift und Schlangengiften zu erproben.

Versuche an 3 Kaninchen. Nach 8stündiger Vorbehandlung jeweils des rechten Auges (alle 2 Std je 2,5 mg Cortison in den Bindehautsack eingeträufelt) wurde auf beide Augen der Kaninchen jeweils Bienengift 1:200 gegeben. Die rechten Augen erhielten den ganzen darauffolgenden Tag alle 4 Std weiterhin Cortison eingeträufelt. An den mit Cortison behandelten Augen setzte die Chemosis später ein, die Keratitis nahm einen leichteren Verlauf, ließ sich aber nicht verhüten.

Lediglich ein Befund war auffallend: Nach schwerer Bienengiftkeratitis trat in manchen Fällen (nicht konstant!) eine *Depigmentierung der Iris* ein. Auch an unserem schon besprochenen Fall (vgl. Mitteilung II) von Bienenstichverletzung der Hornhaut hatten wir dieses Symptom beobachtet. Von anderen Autoren (LEWIN und GUILLERY) wird es ebenfalls beschrieben. Diese Depigmentierung läßt sich durch Cortison verhindern oder zumindest auf einen kleinen sektorenförmigen Bereich beschränken (Abb. 15 und 16). Die Ursache der Depigmentierung ist noch nicht genügend geklärt.

In einigen orientierenden Versuchen prüften wir Cortison auch *in vitro am Eidotter* und an der überlebenden Hornhaut. Am Eidotter ist Cortison in 0,1 und 0,2%iger Lösung nicht imstande, Bienengift, Schlangengifte oder Kupfersalze zu inaktivieren. Im *Dehydrasenversuch* muß darauf geachtet werden, daß Cortison selbst in alkalischem Milieu TTC reduziert. Die TTC-Reduktion ist geradezu als Test der Diffusionsgeschwindigkeit von Cortison in die Vorderkammer verwendet worden (LEOPOLD u. a. 1951). Aus diesem Grunde wurden unsere Versuche mit überlebender Hornhaut nur bei p_H 7,0 durchgeführt. Unter diesen Bedingungen ließ sich mit Cortison (0,1 und 0,2% ohne Substrat) gegenüber Bienengift 1:200 und Schlangengift 1:200 keine Giftinaktivierung finden.

Soweit nach diesen ersten Versuchen Schlußfolgerungen erlaubt sind, scheint die entzündungshemmende Wirkung von Cortison andere Ursachen zu haben und nicht durch Schutz der Dehydrasen zu erfolgen.

Zusammenstellung der Angriffspunkte entzündungshemmender Medikamente.

Zur besseren Übersicht seien die von uns geprüften entzündungshemmenden Substanzen nochmals in einer Tabelle zusammengestellt (Tabelle 12).

Für Kupfersalze (und Goldchlorid) wirken als universelle Antagonisten die Komplexbildner und die ebenfalls komplexbildenden Antihistaminica.

Bei Bienengift und Schlangengiften erweisen sich als ebenso universelle Inhibitoren Zink und Antihistaminica. In vitro wirkt außerdem Natriumfluorid, in vivo Cortison.

Am wenigsten ist über Antagonisten zu den chemischen Augenreizstoffen bekannt. Am lebenden Auge kann innerliche Anwendung gefäßabdichtender Substanzen, z. B. von Calcium (CHIARI und JANUSCHKE 1911, FINSTERWALDER 1913) oder von einzelnen Antihistaminica (HAAS 1951), eine Allylsenföchemosis unterdrücken. Im Dehydrasenversuch fand sich kein Antagonist. Der Eidotterversuch scheidet aus, weil Augenreizstoffe nicht eidottercoagulationshemmend wirken.

Die antagonistischen Wirkungen zeigt nochmals das folgende Schema (Abb. 17).

IV. Therapeutische Schlußfolgerungen.

1. Will man aus der Vielfalt der experimentellen Ergebnisse einige therapeutische Schlußfolgerungen ziehen, so steht an erster Stelle die *Verwendbarkeit von Zink* bei Bienengift- und Schlangengiftverletzungen des Auges. Als Therapie wurden bisher indifferente Spülungen, Bananensaft (RIDLEY 1944) oder Milch (SEDAN 1935) verwendet. Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen muß man jedoch Zink als die beste rationale Therapie bezeichnen. Da Zinksulfattropfen sowieso zum festen Bestand der Medikamente eines Augenarztes gehören, ist diese Therapie leicht durchführbar. Am besten wird man die sog. große Zinktherapie anwenden, d. h. Zinksulfat als Spülungen, Tropfen und Salbe. Die Behandlung von Speischlangenverletzungen des Auges mit Zink wird für die Tropenmedizin eine gewisse Bedeutung haben. In all diesen Fällen muß die Behandlung so früh wie möglich einsetzen.

2. Für die *Antihistaminica* haben sich neben dem Antagonismus zum Histamin bei allergischen Reaktionen neue Anwendungsbereiche am Auge ergeben.

Gegenüber Bienengift und Schlangengiften besteht ähnlich wie beim Zink ein direkter Antagonismus. Die entzündungserregende Komponente dieser Gifte kann durch Antihistaminica wenigstens teilweise blockiert werden. Antihistaminica sollten deshalb als unterstützende Therapie (eventuell als Allgemeinbehandlung) bei Bienengift- und

Tabelle 12. Zusammenstellung der entzündungserregenden Substanzen und ihrer Antagonisten.

Wirkungen	Substanzen		
	Kupfer und Kupfersalze	Organische Augenreizstoffe	Tierische Gifte
Entzündungserregung am Kaninchenauge. (Konzentration, welche eben noch Chemosis erzeugt.)	(Implantierter Kupfersplitter) CuSO_4 1:200	Allylsenöl 1:5000 Chloracetophenon 1:5000 Acrolein 1:2000	Bienengift 1:5000 Kobragift 1:2000 Sepedon haemachates 1:2000
Antagonisten	Antihistaminica Komplexbildner	(Ca^{++}) gefäßabdichtend) (Antihistaminica gering!)	Zink, Antihistaminica (Cortison)
Dehydrasenhemmung an der überlebenden Rindercornea. (Konzentration für 50% Hemmung der Formazanbildung.)	CuSO_4 1:500—1:1000	Allylsenöl 1:1500 Chloracetophenon 1:2000 Acrolein 1:500	Bienengift 1:2000 Kobragift 1:1000 Sepedon haemachates 1:1000
Antagonisten	Antihistaminica Komplexbildner		Zink, Antihistaminica Na-Fluorid
Hemmung der Eidotterkoagulation. (Konzentration, welche die Coagulation erst nach 2 Std eintreten läßt.)	CuSO_4 1:3000—1:5000	ohne Wirkung	Bienengift 1:200 000 Kobragift 1:200 000 Sepedon haemachates 1:200 000
Antagonisten	Antihistaminica Komplexbildner		Zink, Antihistaminica Na-Fluorid

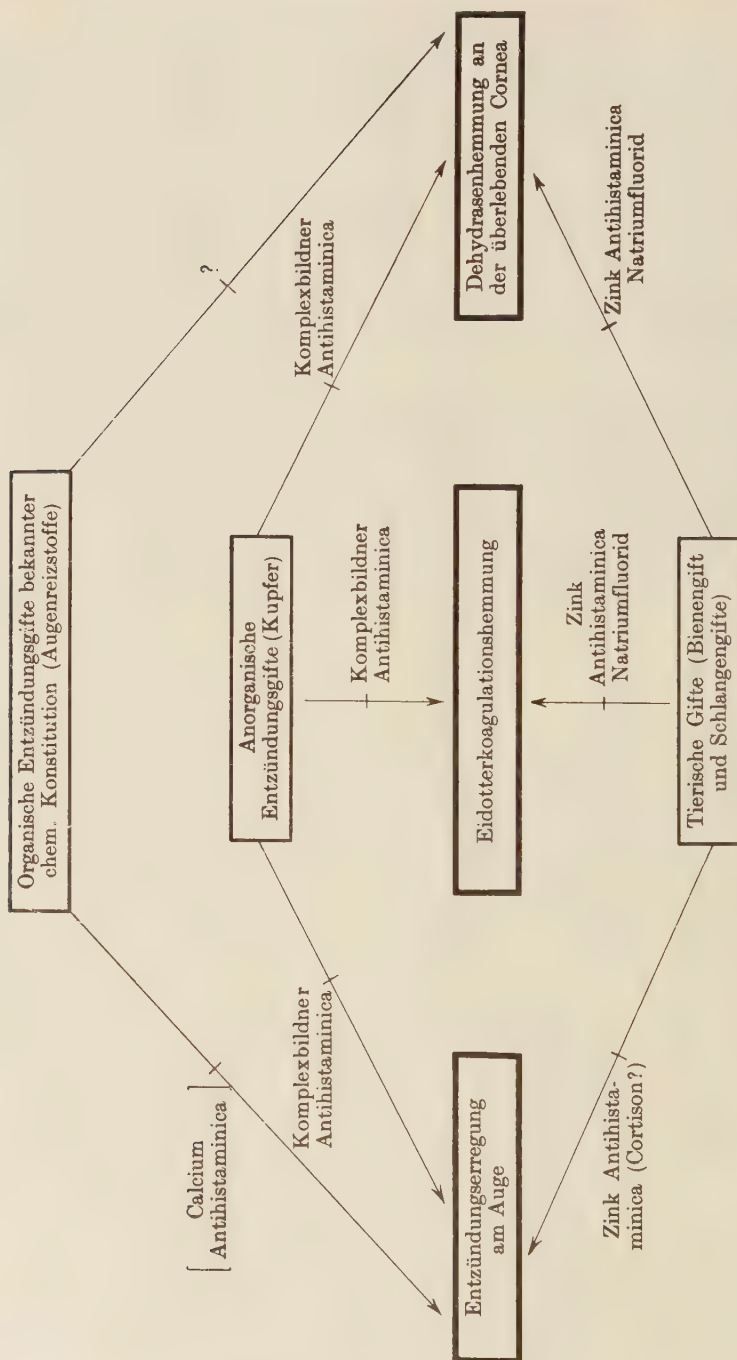


Abb. 17.

Schlangengiftverletzungen herangezogen werden. *Thephorin*, *Antistin* und *Pyribenzamin* bieten am meisten Aussicht auf Erfolg.

Antihistaminica wirken außerdem, wahrscheinlich durch Komplexbildung, direkt antagonistisch zu Kupfer. Versuche einer Antihistaminbehandlung bei Cuprosis des Auges kann man nach dem Ergebnis der in vitro-Versuche empfehlen. Außer den Antistintropfen müßten jedoch noch andere am Auge verträgliche Antihistaminica als Tropfen oder Salbe verfügbar sein. Für Cuprosis käme in erster Linie die Verwendung von *Luvistin* in Frage.

3. Schließlich kann auch die Behandlung mit anderen *komplexbildenden Substanzen* die toxischen Wirkungen von Kupfer in vitro beseitigen oder herabsetzen. Die Anwendung von *Natriumthiosulfat* bei Cuprosis des Auges hat dadurch eine neue Stütze erhalten. Andere komplexbildende Substanzen bieten nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen eventuell noch günstigere Erfolgsaussichten als das Natriumthiosulfat. Versuche mit Nitrilotriessigsäure sind in Arbeit.

Dagegen empfiehlt sich die Behandlung mit Monojodessigsäure bei toxischen Entzündungen des Auges weniger. Sie beeinflußt nicht den primären Angriffspunkt der Toxine, sondern eine sekundäre Reaktion im Zellstoffwechsel.

Zusammenfassung.

Von den geprüften *therapeutisch verwendeten Augentropfen* sind die Mydriatica und Miotica sowie die gebräuchlichen Antibiotica ohne Einfluß auf die Dehydrasen der Cornea. Sulfonamide machen geringe Beeinträchtigung der Dehydrasenaktivität. Stärker dehydrasenhemmend wirken die Oberflächenanaesthetica, die auch im klinischen Bild eine Keratitis punctata superficialis hervorrufen.

Eine Reihe von *entzündungshemmenden Substanzen* schützen die dehydrierenden Fermente vor den toxischen Wirkungen der Entzündungsgifte, teils indem sie die Wirkungsorte im Gewebe blockieren.

Komplexbildende Substanzen inaktivieren Kupfer am Eidotter und am Dehydrasenversuch. Diese Entgiftung von Kupfer ist auch nach Stunden und Tagen noch möglich. Dem entspricht die bekannte therapeutische Verwendbarkeit von Natriumthiosulfat bei Cuprosis des Auges. Ebenso kann die toxische Wirkung von Goldchlorid durch Komplexbindung aufgehoben werden.

Mehrere *Antihistaminica* zeigen direkt antagonistische Wirkung zum Kupfer und zu Bienen- und Schlangengiften. Eine Giftinaktivierung findet sich in gleicher Weise am Kaninchenaugen, an den Dehydrasen der überlebenden Hornhaut und am Eidotter. Die Reihenfolge der Wirkungsstärken einzelner Antihistaminsubstanzen wurde am Eidottercoagulationstest festgestellt. Gegenüber Kupfersalzen und Goldchlorid wirkt

Luvistin am besten, Thephorin und Soventol wirken kaum. Gegenüber Bienengift und Schlangengiften fand sich am Eidotter eine andere Reihenfolge der Wirkungsstärken. Thephorin und Soventol stehen an der Spitze, Luvistin rückt in die Mittelgruppe ab. Die Inaktivierung der tierischen Entzündungsgifte durch Antihistaminica scheint einem anderen Wirkungsmechanismus zu folgen als die Inaktivierung von Kupfer.

Bienengift und Schlangengifte werden am wirksamsten durch Zink inaktiviert, und zwar gleichmäßig am Kaninchenauge, an den Dehydrasen der überlebenden Hornhaut, am isolierten Cornealepithel und am Eidotter. Dadurch zeigt sich die Beurteilung der entzündungshemmenden Wirkung von Zink am Auge in neuem Lichte! Zink wirkt nicht nur als Adstringens, sondern ist durch Schutz der dehydrierenden Fermente ein direkter Antagonist zu Entzündungsgiften vom Typ des Bienengifts und der Schlangengifte. Es spricht vieles dafür, daß der Wirkungsmechanismus nach Art einer kompetitiven Hemmung erfolgt. Dagegen ist Zink wirkungslos gegenüber Augenreizstoffen und Kupfer. Zink ist kein universaler Schutzfaktor der dehydrierenden Fermente.

Für die *Therapie* läßt sich folgern, daß *Zink* bei Bienengift- und Schlangengiftverletzungen des Auges verwendet werden soll. Therapeutisch verträgliche Konzentrationen erreichen annähernd vollständige Giftnaktivierung. Die Anwendung muß sobald wie möglich erfolgen. Nach Ablauf der ersten 2 Std ist auch in vitro kaum mehr eine Inaktivierung der Gifte zu erreichen. Die antagonistische Wirkung der *Antihistaminica* zu Bienengift und Schlangengiften ist schwächer als die des Zink, kann aber als unterstützende Behandlung herangezogen werden.

Die Cuprosis des Auges (sowie eine Keratitis nach interner Goldbehandlung) erfordert eine Therapie mit *komplexbildenden Substanzen*. Die schon bekannte Natriumthiosulfatbehandlung erhielt eine wichtige experimentelle Stütze, indem gezeigt werden konnte, daß die Toxizität von Kupfer im Gewebe durch Komplexbindung beseitigt oder wenigstens abgeschwächt werden kann. Die Untersuchungen in vitro regen zu Versuchen an weiteren komplexbildenden Substanzen an. Auch Antihistaminica zeigen entgiftende Wirkung bei Kupfer (und Gold).

Durch eine Schädigung der dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea ließen sich entzündliche Reaktionen des Gewebes auslösen (II. Mitteilung). Dementsprechend können bestimmte *Antagonisten der Entzündungsgifte durch Schutz der dehydrierenden Fermente entzündungshemmend wirken*.

Anmerkung. Die experimentellen Ergebnisse wurden unter Mitarbeit von Dr. H. HONEGGER, Dr. D. DYCKERHOFF und cand. med. D. ACHATZ gewonnen. Herrn Priv.-Doz. Dr. A. FLECKENSTEIN (Pharm. Inst. der Univ. Heidelberg) und Herrn Priv.-Doz. Dr. H. J. BIELIG (Max Planck-Institut für Med. Forschung,

Heidelberg) bin ich für wichtige Anregungen und Ratschläge sehr dankbar. Herrn Dr. K. A. FORSTER (Fa. Mack, Illertissen) danken wir für die lebenswürdige Überlassung von Bienengift. Herr Prof. Dr. TH. WIELAND (Frankfurt a. M.) hat uns freundlicherweise Kobragift zur Verfügung gestellt. Das Toxin von Sepedon haemachates bezogen wir von der Importfirma van Wankum und Gätjens, Hamburg 1, Heidenkampsweg 32, das Toxin von Ammodytes von den Behringwerken (Marburg). Die Behringwerke waren uns außerdem bei der Beschaffung von Bakterientoxinen behilflich. Weiter erhielten wir Bakterientoxine von dem Hyg. Institut der Univ. Heidelberg (Direktor Prof. Dr. HABS) und von Herrn Dr. med. habil. SCHELLNER (Bayer, Landesanstalt für Tierseuchenbekämpfung, Schleißheim). Für all diese Hilfe sind wir zu großem Dank verpflichtet.

Literatur.

ABE, T.: Über die Diplobacillen-Protease nebst Bemerkungen über die Wirkung von Zinksulfat auf die Blepharoconjunctivitis angularis. Graefes Arch. **116**, 638 (1926). — ADACHT, K.: Experimentelle Studien über die Wirkung einiger hämolytischer Arzneimittel gegen die Augen. III. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Bienengiftes und der Säuren gegen die Augen. Acta Soc. Ophthalm. jap. **40**, 481 (1936). — AHLGREN, G.: Die Methylenblaumethode zum Studium der biologischen Oxydationen. In Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abschn. IV, Teil 1, S. 671. 1936. — On the oxidation-mechanism of the crystallin lens. Acta ophthalm. (Københ.) **5**, 1 (1927). — AXENFELD u. JUSELIUS: Regeneration des HH.-Epithels unter normalen und therapeutischen Maßregeln. Dtsch. med. Wschr. **1909**, 1460. — BAKKER, A.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Augenverletzungen durch Saponin. Ophthalmologica (Basel) **99**, 356 (1940). — Concentration of carbonic anhydrase in several mammalian ocular tissues. Ophthalmologica (Basel) **102**, 351 (1941). — Die Atmung der Cornea. Nederl.Tijdschr. Geneesk. **1941**, 1121. — BECKER, H., u. G. QUADBECK: Vitalversuche am Zentralnervensystem mit TTC. Naturwiss. **37**, 565 (1950). — BECKER, V.: Über eine Methode der qualitativen Bestimmung von Giftwirkungen auf Fermentsysteme der Zellatmung. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **207**, 109 (1949). — BECKER, V., u. I. RAUSCHKE: In vitro-Untersuchungen von Giftwirkungen auf Fermentsysteme der Zellatmung. Z. exper. Med. **117**, 374 (1951). — BERARDINIS, E. DE: Ricerche sulla succino — deidrogenasi nei tessuti oculari. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **27**, 1337 (1951). — BERARDINIS, E. DE, e G. BONOVOLONTA: Attività cicatrizzante di alcuni aminoacidi su lesioni corneali sperimentali e loro influenza sul metabolismo della cornea. Giorn. ital. Oftalm. **4**, 86 (1951). — Sul passaggio e sulla concentrazione del „cortisone“ nell' umore aqueo. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **27**, 1336 (1951). — BERARDINIS, E. DE, e M. DE VINCENTIIS: Contributo sperimentale allo studio del ricambio del tessuto corneale sul metabolismo lipidico della cornea. Rass. ital. Ottal. **19**, 164 (1950). — BESSEY, A. A.: Vascularization of the cornea of the rat in Riboflavin deficiency with a note on corneal Vascularization in Vitamin A — deficiency. J. of Exper. Med. **69**, 1 (1939). — BETKE K.: Der Einfluß von Strukturänderungen auf peroxydative und reduzierende Fermentreaktionen bei menschlichen Leukocyten. Z. exper. Med. **115**, 386 (1950). — BIELIG, H. J., G. A. KAUSCHE u. H. HAARDICK: Über den Nachweis von Reduktionsarten in Bakterien. Z. Naturforsch. **46**, 80 (1949). — BIELIG, H. J., u. H. QUERNER: Tri- und Tetrazoliumsals als Reduktionsindikatoren bei Meerestieren in verschiedenen Entwicklungsstadien. Z. Naturforsch. **4**, 21 (1949). — BISHOP, D. W., and H. P. MATHEWS: Inhibition of sperm-motility by Tetrazolium-salts. Science (Lancaster, Pa.) **115**, 211 (1952). — BLACK, M. M., and J. S. KLEINER: The use of TTC for study of respiration of tissue slices. Science (Lancaster, Pa.)

- 110, 660 (1949). — BONSMANN, M. R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **200**, 167 (1942); **201**, 155 (1943). — BOQUET, P., M. DWORETSKY and H. E. ESSEX: Physiologic responses of certain animals and isolated preparations to mixtures of snake venom and egg yolk. Amer. J. Physiol. **161**, 561 (1950). — BRÜCKNER, R.: Histaminwirkung am Auge. Ophthalmologica (Basel) **111**, 306 (1946). — BUSCHKE, W., J. FRIEDENWALD and W. FLEISCHMANN: Studies on the mitotic activity of the corneal epithelium. Bull. Hopkins Hosp. **73**, 143 (1943). — CHIARI, R., u. H. JANUSCHKE: Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **65**, 120 (1911). — COGAN, D. G.: Studies on the clinical physiology of the cornea. Amer. J. Ophthalm. **32**, 625 (1949). — Applied anatomy and physiology of the cornea. Trans. Amer. Acad. Ophthalm. a. Otol. **55**, 329 (1951). — CORDS: Diss. Heidelberg 1952. — DELEZENNE, D.: Ann. Inst. Pasteur **33**, 68 (1919). — DOERR, W.: Über die Anwendung des Reduktionsindikators TTC in Histologie und Histophysiologie. Frankfurter Z. Path. **61**, 557 (1950). — Indikatoruntersuchungen an der Niere mit TTC. Virchows Arch. **321**, 537 (1952). — Indikatoruntersuchungen am Pankreas bei verschiedenen Funktionszuständen. Kongr. der Dtsch. Ges. für Pathologie 1952. — DOERR, W., u. E. v. LÜTTICHAU: Über die Leistungsbreite des Reduktionsindikators 2, 3, 5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid (TTC) in der Histologie. Klin. Wschr. **1949**, 754. — DUANE, T. D.: The respiration of the stored cornea. Amer. J. Ophthalm. **31**, 1400 (1948). — Metabolism of the Cornea. Arch. of Ophthalm. **41**, 736 (1949). — EICHHOLTZ, F.: Zink. In HEFFTER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. III/3, S. 1909ff. 1934. — Kupfer. In HEFFTER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III/3, S. 1928ff. 1934. — EICHHOLTZ, F., u. A. BIRCH-HIRSCHFELD: Über Entgiftung von Kupfer und Zink durch Schwermetallkomplexbildner. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **170**, 271 (1933). — FINSTERWALDER, C.: Untersuchungen über die Wirkung löslicher Kalksalze. Pflügers Arch. **153**, 546 (1913). — FISCHER, F. P.: Ernährung und Stoffwechsel der Gewebe des Auges. Erg. Physiol. **31**, 507 (1931). — In Modern Trends in Ophthalmology. London 1940. — FLECKENSTEIN, A.: Beitrag zum Mechanismus der experimentellen serösen Entzündung durch Allylformiat. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **203**, 151 (1944). — Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung. Frankfurt 1950. — FLECKENSTEIN, A., u. G. BERG: Weitere Untersuchungen über dehydrasenhemmende Gifte mit TTC. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **213**, 184 (1951). — FLECKENSTEIN, A., G. BERG, I. GAYER u. S. SCHÖNIG: Über die Dehydrasenhemmung durch Schlangengifte und die Inaktivierung des dehydrasenhemmenden Prinzips durch antitoxische Sera. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **213**, 265 (1951). — FLECKENSTEIN, A., u. B. FETTIG: Die Hemmung der Hitzekoagulation des Eiddotters durch Bienengift und Schlangengifte und die Verhinderung dieses Gifteffektes durch Phosphataseinhibitoren. Z. Naturforsch. **6b**, 213 (1951). — FLECKENSTEIN, A., u. H. GERKHARDT: Über die biologische Bedeutung des hohen Zinkgehalts in Schlangengiften. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **214**, 135 (1951). — FLECKENSTEIN, A., u. W. JAEGER: Weitere Ergebnisse über die Blockierung der Bienengift- und Schlangengiftwirkung durch Zinksalze. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **215**, 163 (1952). — FLECKENSTEIN, A., u. W. SCHNEITER: Weitere Untersuchungen über die Inaktivierbarkeit des dehydrasenhemmenden Prinzips im Bienengift und in den Schlangengiften durch Hitze und antitoxische Sera. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **213**, 537 (1951). — FLECKENSTEIN, A., H. TIPPELT u. H. KRONER: Über die dehydrasenhemmende Wirkung von Bienengift. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **210**, 380 (1950). — FLEISCHMANN, M.: Zur kausalen Behandlung von Insektenstichen. Prakt. Arzt **5**, 1029 (1951). — FOLLIS jr., R. H., H. G. DAY and E. B. MCCOLLUM: Histological studies of the tissues of rats fed a diet extremely low in zinc. J. Nutrit. **22**, 223 (1941). — FORBES, M.,

and M. G. SEVAG: Action of amino-acids on bacterial dehydrogenases and glycolysis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 565 (1951). — FORSTER, K. A.: Chemie und die medizinische Verwendung des Bienengiftes. *Pharmazie* **4**, 499 (1949). — FRIEDENWALD, J. S.: Summary and some possible interpretations. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 326 (1948). — Corneal Epithelium: Mitosis and wound-healing. In MEYER-WIENER, *Ophthalmology in the war-years*. 1948. — Recent studies on corneal metabolism and growth. *Cancer Res.* **10**, 461 (1950). — FRIEDENWALD, J. S., and W. BUSCHKE: The influence of some experimental variables on the epithelial movements in the treating of corneal wounds. *J. Cellul. a. Comp. Physiol.* **23**, 95 (1944). — Mitotic and wound-healing activities of corneal epithelium. *Arch. of Ophthalm.* **32**, 410 (1944). — FRIEDENWALD, J. S., and W. F. HUGHES: Chemical Warfare Agents: Effects on the eye and their treatment. In MEYER-WIENER, *Ophthalmology in the war-years*. 1948. — FRIEDENWALD, J. S., W. F. HUGHES and H. HERRMANN: Acid-base tolerance of the cornea. *Arch. of Ophthalm.* **31**, 279 (1944). — Acid burns of the eye. *Arch. of Ophthalm.* **35**, 98 (1946). — FRIEDENWALD, J. S. u. Mitarbeit.: Studies on the physiology, biochemistry and cytopathology of the cornea in relation to injury by mustard gas and allied toxic agents. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 81 (1948). — FRUNDER, H.: Die Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe lebender Tiere. Jena 1951. — GESSNER, O.: Tierische Gifte. In HEFFTERS *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. III/3, S. 1ff. 1938. — HAAS, H.: Histamin und Antihistamine. Aulendorf 1951. — HABERMANN, E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* (Kongr.ber.) 1952. — HEINZ, R.: Die Wirkung der Adstringentien. *Virchows Arch.* **116**, 220 (1889). — HERRMANN, H., and F. H. HICKMANN: Exploratory studies on corneal metabolism. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 225 (1948). — The effect of mustard on some metabolic processes in the cornea. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 251 (1948). — Further experiments on corneal metabolism in respect to glucose and lactic acid. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 260 (1948). — The consumption of pyruvate, acetoin, acetate and butyrate by the cornea. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 273 (1948). — The utilization of ribose and other pentoses by the cornea. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 287 (1948). — HERRMANN, H., and S. G. MOSES: Studies on non-protein nitrogen in the cornea. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 295 (1948). — HERRMANN, H., S. G. MOSES and J. S. FRIEDENWALD: Influence of pontocaine hydrochloride and chlorobutanol on respiration and glycolysis of cornea. *Arch. of Ophthalm.* **28**, 652 (1942). — HEUBNER, W.: Über die Umwandlung von Silber in der Cornea. *Arch. ital. Sci. farmacol.* **6**, 555 (1937). — HINSBERG, K., u. K. LANG: Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch. München-Berlin 1951. — HÖLSCHER, H. A.: Über den Nachweis von Dehydrasen der Tumorzelle mit Tetrazoliumsalzen. *Z. Krebsforsch.* **56**, 587 (1950). — Einige Beobachtungen an Tumorzellen und den darin enthaltenen Granula. *Z. Krebsforsch.* **57**, 634 (1951). — Über die Reduktionsorte von Tetrazoliumsalzen in Tumorzellen. *Naturwiss.* **38**, 116 (1951). — HOFMANN, H., u. H. J. STAUDINGER: Papierchromatographische Trennung und Bestimmung der Nebennierenrindenhormone. *Biochem. Z.* **322**, 230 (1951). — HUGHES, W. F.: Alkali burns of the eye. I. *Arch. of Ophthalm.* **35**, 423 (1946). — Alkali burns of the eye. II. *Arch. of Ophthalm.* **36**, 189 (1946). — HUGHES jr., W. F.: The tolerance of rabbit cornea for various chemical substances. *Bull. Hopkins Hosp.* **82**, 338 (1948). — HUGHSON, D. T., and M. C. STYRON: The use of alkyl-dimethyl-benzyl-ammonium-chlorids for maintenance of sterility of solutions. *Amer. J. Ophthalm.* **32**, 102 (1949). — HUWALD, G.: Klinische und histologische Untersuchungen bei Verletzung der Cornea durch Bienenstiche. *Graefes Arch.* **59**, 46 (1904). — JAEGER, H.: Über Zinkwirkungen. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **159**, 139 (1931). — JAEGER, W.: Experimentelle Untersuchungen über den Antagonismus von Zink und dehydrasenhemmenden Toxinen am Auge. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*

1952. — JAENSCH, P. A.: Augenschädigungen in Industrie und Gewerbe. Stuttgart 1949. — JAHNKE, W.: Wirkt örtliche Betäubung fördernd oder hemmend auf den Heilungsvorgang am Auge? Graefes Arch. **141**, 106 (1940). — Wirkt Zincum sulfuricum als Adstringens am Auge? Graefes Arch. **148**, 775 (1948). — JERCHEL, D.: Invertseifen und Tetrazoliums Salze. In Fiat-Berichte. Naturforschung und Medizin in Deutschland. Biochemie Bd. 39, S. 59. 1946. — JERCHEL, D., u. R. KUHN: Über stufenweise Hydrierung von Tetrazoliums Salzen. Liebigs Ann. **568**, 185 (1950). — JERCHEL, D., u. W. MÖHLE: Die Bestimmung des Reduktionspotentials von Tetrazoliumverbindungen. Chem. Ber. **77**, 591 (1944). — JOHNSON, L. V., and R. E. ECKARDT: Rosacea keratitis and conditions with vascularization of cornea treated with riboflavin. Arch. of Ophthalm. **23**, 899 (1940). — KALLOS u. KALLOS-DEFFNER: Fortschritte der Allergielehre. Basel u. New York 1949. — KOCH, M., u. W. B. SACHS: Über 2 giftspeiende Schlangen. Sedopon haemachates und Naia nigricollis. Zool. Anz. **77**, 155 (1927). — KOHRA, T.: Über den Stoffwechsel der Hornhaut. I. Mitt. Acta Soc. ophthalm. jap. **39**, 1429 (1935). — Über den Stoffwechsel der Hornhaut. II. Mitt. Acta Soc. ophthalm. jap. **40**, 1595 (1936). — Über den Stoffwechsel der Hornhaut. III. Mitt. Acta Soc. ophthalm. jap. **40**, 1984 (1936). — Über den Stoffwechsel der Hornhaut. IV. Mitt. Acta Soc. ophthalm. jap. **40**, 1992 (1936). — KÖHLER, V., W. MÜNICH u. J. SCHARF: Der Einfluß einiger antirheumatischer Substanzen auf Gewebsenzyme. Experimentia (Basel) **8**, 119 (1952). — KÖHLER, V., J. SCHARF, H. MAUER u. W. MÜNICH: Die Bildung eines aseptischen Cornealabszesses in Abhängigkeit von Monojodessigsäure bzw. Desoxycorticosteronglukosid. Endokrinol. **28**, 293 (1951). — KRAUSE, A. C.: Biochemistry of the Eye. Baltimore 1934. — KRAUSE, A. C., and A. M. STACK: Citric and malic acids of the ocular tissues. Arch. of Ophthalm. **22**, 66 (1939). — KUHN, R., u. D. JERCHEL: Über Invertseifen. Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 941, 949 (1941). — KUHN, R., u. F. LINKE: Quantitativer Vergleich der enzymatischen Hydrierung von Methylenblau und TTC. Liebigs Ann. **578**, 155 (1952). — KUHN, R., G. PFLEIDERER u. W. SCHULZ: Über die Reduktion von TTC durch Maissamen. Liebigs Ann. **578**, 159 (1952). — KUN, E., and L. G. ABOOD: Colorimetric estimation of succinic dehydrogenase by TTC. Science (Lancaster, Pa.) **109**, 144 (1949). — LANG, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952. — LANGHAM, M.: Respiration of the cornea. J. of Physiol. **115**, 65 (1951). — LEE, jr. O. S., and W. M. HART: The metabolism of the cornea. Amer. J. Ophthalm. **27**, 488 (1944). — LEINER, M., u. G. LEINER: Der Zinkgehalt in den Augen von Knochenfischen. Biol. Zbl. **62**, 119 (1942). — Der Gehalt an Zink und Kohlenäureanhydratase in den Augen, in anderen Organen und im Blut von Wirbeltieren. Naturwiss. **1941**, 763. — LEINFELDER, P. J.: Aerobic glycolysis of corneal tissue. Trans. Amer. Ophthalm. Soc. **46**, 412 (1948). — LEOPOLD, J. H., J. E. PURNELL, E. J. CANNON, C. G. STEINMETZ and P. R. McDONALD: Local and systemic cortisone in ocular disease. Amer. J. Ophthalm. **34**, 361 (1951). — LETTRÉ, H., u. M. ALBRECHT: Zur Wirkung von Aminen auf in vitro gezüchtete Zellen. Z. physiol. Chem. **279**, 206 (1943). — LETTRÉ, H., u. R. LETTRÉ: Aufhebung der Mitosegiftwirkung metallorganischer Verbindungen. Naturwiss. **34**, 127 (1947). — LEWIN, L., u. H. GUILLERY: Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. 2 Bde. Berlin 1913. — LÖHLEIN, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Keratitisfrage. Arch. Augenheilk. **95/96**, 265 (1925). — MARQUARDT, P.: Konkurrenzphänomene als Grundlage pharmakologischer Wirkung. Pharmazie **4**, 249 (1949). — MARQUETTE, M., and B. S. SCHWEIGERT: Effect of method of homogenization of beef muscle tissue on activity of succinic dehydrogenase system. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 860 (1950). — MARR, W. G., R. WOOD and U. STORCK: Effect of some agents on regeneration of corneal epithelium. Amer. J. Ophthalm. **34**, 609 (1951). — MATSUI, I.: Die Überlebens-

fähigkeit des H.H.-Epithels von Kaninchen. Mitt. Path. (Sendai) 8, 49 (1933). — MATTSO, A. M., C. O. JENSEN and R. A. DUTCHER: TTC as a dye for vital tissues. Science (Lancaster, Pa.) 106, 294 (1947). — MAUMENEE, A. E., and R. O. SCHOLZ: The histopathology of the ocular lesions produced by the sulfur and nitrogen mustards. Bull. Hopkins Hosp. 82, 121 (1948). — MCPHERSON, S. D., and R. M. WOOD: Selfsterilizing ophthalmic solutions. Amer. J. Ophthalm. 32, 675 (1949). — MENKIN, V.: Newer concepts of inflammation. Springfield (Ill.): Thomas 1950. — MERTÉ, H. J.: Wirkung von Antihistaminstoffen im Tierversuch. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1952, 317. — MÖLLER, E. F.: Zit. nach D. JERCHER, Fiat-Ber. 1947, H. 39, 65. — MÜLLER, H. K.: Über die Verkupferung des Auges und ihre Behandlung. Schweiz. med. Wschr. 1937, 790. — Zur Verkupferung des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. 99, 538 (1937). — MYLIUS, K.: Über eine toxische HH.-Entzündung. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1950, 265. — NEDDEN, M. ZUR: Über Schädigung der HH durch Einwirkung von Kalk, sowie von löslichen Blei-, Silber-, Kupfer-, Zink-, Alaun- und Quecksilberpräparaten. Graefes Arch. 63, 319 (1906). — NEUMANN, W., u. HABERMANN: Naturwiss. 39, 287 (1952). — NORDMANN, J., R. NORDMANN u. O. GAUCHERY: L'utilisation du chlorure de 2,3,5-triphenyl-tetrazolium pour l'étude de l'activité des hydrogenasique de mitochondries. Experientia (Basel) 8, 22 (1952). — OFFRET, G., et P. CHAUVET: Contribution à l'étude et au traitement de la vascularisation de la cornée. Arch. d'Ophthalm., N.s. 10, 480 (1950). — OGIHARA, H.: Histochemische Studie der Indophenol-Blausynthese des Auges. Nagoya J. Med. Sci. 12, 183 (1938). — ORZALESI, F.: Ricerche sulla respirazione e sulla glicolisi della cornea. Boll. Ocul. 17, 509 (1939). — OTTO, K. H.: Beobachtungen in einigen Fällen von Chalkosis. Klin. Mbl. Augenheilk. 111, 240 (1945). — PAYOT, P.: Über die Beeinflussung der Histaminchemosis des Kaninchens durch Anaesthetika. Ophthalmologica (Basel) 112, 25 (1946). — POTTER and DUBOIS: Studies on the mechanism of hydrogen-transport in animal tissues. J. Gen. Physiol. 26, 391 (1943). — PUCKOVSKAJA, N.: Regenerative Tätigkeit des Cornea-epithels. Vestn. Oftalm. 17, 22 (1940). — QUADBECK, G.: Physiologische Wirkungen der Leukonsäure. Hoppe-Seylers Z. 285, 83 (1950). — RAUH, W.: Beitrag zur Zellatmung der Hornhaut. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1934, 212. — RIDLEY, H.: Snake venom ophthalmia. Brit. J. Ophthalm. 28, 568 (1944). — RIED, W.: Formazane und Tetrazoliumsalze, ihre Synthesen und ihre Bedeutung als Reduktions-indikatoren und Vitalfarbstoffe. Angew. Chem. 64, 391 (1952). — ROBBIE, W. A., P. J. LEINFELDER and T. D. DUANE: Cyanid inhibition of corneal respiration. Amer. J. Ophthalm. 30, 1381 (1947). — RODENWALDT, E.: Augenverletzung durch Speischlangen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. usw. 16, 36 (1912). — ROETH jr., A. DE: Metabolism of the stored cornea. Arch. of Ophthalm. 44, 659 (1950). — Respiration of the cornea. Arch. of Ophthalm. 44, 666 (1950). — Glycolytic Activity of the cornea. Arch. of Ophthalm. 45, 139 (1951). — RUTENBURG, A. M., R. GOFSTEIN and A. M. SELIGMANN: Preparation of a new Tetrazolium-salt which yields a blue pigment on reduction and its use in the demonstration of enzymes in normal and neoplastic tissues. Cancer Res. 10, 113 (1950). — SAMETINGER, E.: Die Wirkung von Jodtinktur und Senföl auf den Gaswechsel und die Durchblutung der Haut. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 159, 1 (1931). — SCHAEFFER, A. J.: Some aspects of ocular pharmacology. Documenta ophthalm. (Den Haag) 4, 227 (1950). — An attempt to influence corneal wound healing by local application of certain Amino acids. Amer. J. Ophthalm. 33, 741 (1950). — SCHALL, E.: Das Vorkommen der Nadi-Oxydasen in den Gewebszellen des Auges in seinen verschiedenen Entwicklungsstufen. Graefes Arch. 115, 666 (1925). — SCHARF, J.: Experimentelle Untersuchungen zur Keratitisfrage. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1950, 260. — SCHMELZER, H.: Mikrochemische Reaktionen am Ziliarepithel. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1925, 259. — SCHMITZ, H.: Über den Nachweis von Dehydrasen am

Ascitestumor der Maus mit der Thunberg-Methode. *Z. Krebsforsch.* **56**, 596 (1950).
 SCHÜTZ, EMIL: Über örtlich sekretionshemmende und sekretionsbefördernde Wirkung. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **27**, 202 (1890). — SHELTON, E., and W. C. SCHNEIDER: On the usefulness of tetrazoliumsalts as histochemical indicators of dehydrogenase activity. *Anat. Rec.* **112**, 61 (1952). — SCHUNCK DE GOLDFIEM, J.: Sepedon haemachates. *Rev. Méd. trop.* **23**, 100 (1931). — SEDAN, JEAN: Behandlung einer durch Bienenstich hervorgerufenen Hypopyonkeratitis mit Milch. *Bull. Soc. franç. Ophtalm.* **4**, 240 (1935). — SIEGERT, R., K. W. BRÜCKEL u. W. RIED: Über reduzierende Eigenschaften des menschlichen Blutes. *Z. exper. Med.* **117**, 626 (1951). — SILVA, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Zink auf die Morax-Axenfeldschen und Petitschen Diplobacillen. *Beih. Klin. Mbl. Augenheilk.*, **44**, 182 (1906). — STERN, H. J.: Conditioned corneal vascularity in riboflavin deficiency. *Arch. of Ophthalm.* **42**, 438 (1949). — STERN, J. J.: The ocular manifestations of riboflavin deficiency. *Amer. J. Ophthalm.* **33**, 1127 (1950). — SÜLLMANN, H.: Biochemie des Auges. *Ophthalmologica* (Basel) **105**, 175 (1943); **113**, 45, 108 (1947). — Histochemische Untersuchungen über Phosphatasen der Cornea. *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* **1**, 374 (1947/48). — Chemie und Stoffwechsel des Auges. In *Lehrbuch der Augenheilkunde* von AMSLER, BRÜCKNER u. a. Basel 1948. — Chemie des Auges. *Tabulae biologicae* (Den Haag) **22**, 1 (1951). — Ergänzungen zu „Fermente des Auges“. *Tabulae biologicae* (Den Haag) **22**, 161 (1951). — SUGITA, Y., u. S. SUGITA: Über die Veränderung der histochemischen Reaktionen an den pathologischen HH-Schichten. *Chuo-Ganka-Iho* **27**, 45 (1935). — SUMNER, J. B., and G. F. SOMERS: *Chemistry and Methods of Enzymes*. New York 1947. — SWAN, K. E.: Pharmacology and Toxicology of the Cornea. *Arch. of Ophthalm.* **41**, 253 (1949). — TAUBER, F. W., and A. C. KRAUSE: The role of iron, copper, zinc and manganese in the metabolism of the ocular tissues, with special reference to the lens. *Amer. J. Ophthalm.* **26**, 260 (1943). — THIES, OSKAR: Die Verätzungen des Auges. *Beih. Klin. Mbl. Augenheilk.* **1938**, H. 2 u. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **101**, 744 (1938). — WACHSTEIN, M.: Histochemical demonstration of reducing activity in normal and leukemic blood and bone marrow cells. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 306 (1950). — WAGENMANN, A.: *Verletzungen des Auges*, 3. Aufl. Berlin 1921. — WALSER, E.: Fortschritte auf dem Gebiet der Keratoplastik. *Ber. dtsh. ophthalm. Ges.* **1951**, 21. — WESTPHAL, O., O. LÜDERITZ, EICHENBERGER u. KEIDERLING: Über bakterielle Reizstoffe. *Z. Naturforsch.* **7b**, 536, 548 (1952). — WEEKERS, R.: Biochemie de la cornée normale et pathologique. *Ophthalmologica* (Basel) **100**, 136 (1940). — WESSELY, K.: Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zu allgemeinen physiologischen und biologischen Fragen. *Erg. Physiol.* **4**, 565 (1905). — WOODS, ALAN C., u. R. M. WOOD: The effect of cortisone and ACTH on ocular inflammation secondary to the injection of irritant substances. *Bull. Hopkins Hosp.* **90**, 134 (1952). — YOSHIMOTO, R.: Säuren- und Laugenverätzungen der Augen. *Arch. Augenheilk.* **99**, 188 (1928). — ZELLER, E. A.: Enzymes of snake-venoms an their biological significance. *Adv. Enzymol.* **8**, 459 (1948). — ZELLER, E. A., u. A. MARITZ: Über eine neue 1-Amino-Oxydase. *Helvet. chim. Acta* **27**, 1888 (1944). — ZWEIFACH, B. W., M. M. BLACK and E. SHORR: Histochemical alterations revealed by TTC in hypertensive kidneys in relation to renal VEM mechanisms. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 848 (1950).

Dozent Dr. WOLFGANG JAEGER, Heidelberg, Univ.-Augenklinik.

Augenärztliche Eingriffe

Eine kurzgefaßte Operationslehre

Von

J. Meller

Sechste, neubearbeitete und ergänzte Auflage von

Professor Dr. J. Böck, Graz

Mit einem Beitrag von
Professor Dr. K. Kofler, Wien

Mit 281 zum Teil farbigen Abbildungen
im Text und auf 2 Tafeln

XII, 494 Seiten. 1950

DM 52.—; Ganzleinen DM 55.50

SPRINGER-VERLAG / WIEN

Bei BEGINNENDEM UND MASSIG FORTGESCHRITTENEM

grauem Star

SANOLENT

K

Packungen mit 75 Tabletten
Muster und Literatur durch:

DR. KLINGER & CO.
JLLERTISSEN-AU BAYERN

Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung

Von Dr. **Paul Martini**, o. ö. Professor, Direktor der Med. Klinik der Universität Bonn. Dritte, verbesserte Auflage. Mit 30 Abbildungen. VIII, 324 Seiten. 1953.

DM 27.60

Inhaltsübersicht: **I. Die Problemstellung.** — **II. Die klinisch-therapeutische Forschung und das Experiment.** — **III. Die wichtigsten Voraussetzungen der therapeutisch-klinischen Forschung:** Der Vergleich und seine Maßstäbe als Grundlage. Die Mitursachen in der therapeutischen Forschung. — **IV. Die therapeutische Forschung bei akuten Krankheiten:** Die Beurteilung auf Grund des Krankheitsausgangs. Die Beurteilung therapeutischer Untersuchungen auf Grund von Merkmalen einer Krankheit und von deren Mittelwerten. Die Prüfung auf den Zusammenhang zwischen mehreren qualitativen Merkmalsreihen. Die Beurteilung therapeutischer Ergebnisse auf Grund des Verlaufs von (akuten) Krankheiten. Die Beurteilung therapeutischer Ergebnisse auf Grund der Komplikationen einer Krankheit. Die quantitative Fragestellung bei therapeutischen Untersuchungen. Die synoptische Beurteilung therapeutischer Ergebnisse. Spezielle Methodologie therapeutisch-statistischer Untersuchungen bei akuten Krankheiten. — **V. Die therapeutische Forschung bei chronischen Krankheiten:** Die allgemeinen Grundlagen und Vorbedingungen. Das therapeutische Urteil aus dem Krankheitsverlauf beim Vorliegen zahlenmäßiger Kriterien. Die Erfolgsbeurteilung bei mehreren Kriterien. Die Gesamtbetrachtung einer Schar von individuell beobachteten Fällen. Die therapeutische Untersuchung bei einem untrennbaren Komplex von Heilfaktoren und im besonderen in Heilbädern. Spezielle Methodologie therapeutischer Untersuchungen bei chronischen Krankheiten. Über die Voraussetzung psychosomatischer therapeutischer Untersuchungen und über die besondere Stellung der Kausalität in der klinischen Forschung. — Anhang. Literatur- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



In unseren Spezialpräparaten

AUGENTROPFEN

**Atropinol / Biseptol / Boro-Atropin
Boro-Pilocarpin / D.F.P.-Öl / Dulcargan
Mydrial / Ophtopen-Öl / Ophtopur
Pilocarpol**

AUGENSALBEN

**Bisrenin / Boro-Hexamin / Dulcargan
Mydrial cum Atropin / Ophtopur
Ophtosept / Peniazol / Penicillin
Penimycin**

halten wir Mittel zur Verfügung, die in dem chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen wie osmotischer Druck und Wasserstoffionenkonzentration bei den Collyrien und dem Aufteilungsgrad bei den Salben den speziellen Anforderungen der Augenheilkunde entsprechen. Die Präparate werden steril geliefert und bleiben auch im Anbruch steril.

Zuverlässig Bewährt Wirtschaftlich

DR. WINZER / KONSTANZ
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Literatur und Muster auf Anforderung

Diesem Heft liegen zwei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin - Göttingen - Heidelberg, bei.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg und J. F. Bergmann, München. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G. Würzburg. — Printed in Germany.